Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

Zur Diagnostik des Erythematodes disseminatus. Vergleich zwischen mehreren Methoden des LE-Zellen-Nachweises und dem LE-Latex-Nukleoprotein-Test.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wilfried Josef ROTHENBERGER

aus HÖRDEN im Murgtal

1965.

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität

Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

Zur Diagnostik des Erythematodes disseminatus. Vergleich zwischen mehreren Methoden des LE-Zellen-Nachweises und dem LE-Latex-Nukleoprotein-Test.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wilfried Josef ROTHENBERGER

aus HÖRDEN im Murgtal

Dekan: Professor Dr. med. Adalbert L o e s c h k e

Referent: Priv.Doz.Dr.med. Meta A l e x a n d e r

Korreferent: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c., Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 5. 10. 1965

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546516_0051

Inhalt

Seite

A Literaturübersicht

1.) Geschichtliches 1

2.) Nomenklatur 3

3.) Symptomatologie 4
a) klinisch
b) Laborbefunde

4.) LE-Zellen-Nachweis 15

5.) Serologische Reaktionen 30

6.) LE-Latex-Test 45

B Eigene Untersuchungen

1.) Zielsetzung 47

2.) Methodik 48
a) Schüttelmethode nach MARMONT u. Mitarbeitern
b) Two-hour-clot-Test
c) Ringtest nach SNAPPER und NATHAN

3.) Kasuistik 51
a) gesicherte Fälle von Erythematodes diss.
b) Patienten mit anderen Kollagenosen
c) normale Kontrollpersonen

4.) Ergebnisse 60

5.) Diskussion 64

6.) Zusammenfassung 75

Der viscerale Erythematodes ist ein Vertreter der sogenannten Kollagenosen, einer Gruppe von Krankheiten, deren gemeinsames pathologisch anatomisches Merkmal in einer generalisierten fibrinoiden Quellung der kollagenen Bindegewebsgrundsubstanz besteht (VORLÄNDER und NÜSSGEN). Diese Erkrankung hat in den letzten Jahren aus verschiedenen noch zu erörternden Gründen zunehmend an medizinischem Interesse gewonnen, sowohl für den Wissenschaftler, als auch für den behandelnden Arzt.

A) Literaturübersicht

1. Geschichtliches

Erste Beschreibungen des Krankheitsbildes gehen auf BATEMANN 1817 und BIETT 1828 zurück. Letzterer sprach in diesem Zusammenhang vom "Erythema centrifuge". HEBRA ging 1848 ausführlich auf die Erkrankung ein und erwähnte eine Form mit scheibenartigen Hautveränderungen sowie eine solche mit flächenförmigen, konfluierenden Läsionen. Hier zeigt sich, daß bei diesen ersten rein deskriptiven Studien die Veränderungen im Bereich der Haut im Vordergrund standen. So galt denn auch die Krankheit nahezu ein ganzes Jahrhundert als ausschließlich in die Domäne

der Dermatologie gehörend.

1872 veröffentlichte KAPOSI erstmals einen Fall, der mit toxischen Zustandsbildern, Fieber und erysipelartigen Hauterscheinungen einherging. Damit war der Rahmen, der bis dahin bestehenden Betrachtungsweise, daß es sich hierbei um eine reine Hautkrankheit handle, gesprengt.

OSLER hat schließlich 1895 den visceralen Erythematodes als Systemerkrankung erkannt und beschrieben. Er teilte in seiner der internistischen Literatur angehörenden Studie "On the visceral manifestations of the erytheme group of skin diseases" 29 Fälle mit und wies auf das gleichzeitige Befallensein von Haut und inneren Organen nachdrücklich hin. Es wurde ihm der Vorwurf gemacht, zu viele verschiedene Krankheiten zusammengeworfen zu haben: Purpura, angioneurotisches Ödem, Peliosis rheumatica, Erythema exsudativum. Er verteidigte sich mit dem Hinweis, die Gemeinsamkeit, nicht die Verschiedenheit zu suchen. Er fand auch als erster Fälle, die während ihres gesamten Verlaufs bis zum Tode keine kutanen Erscheinungen aufzeigten, ein Phänomen, welches später als "lupus sine lupo" bezeichnet wurde.

Die Arbeit des hervorragenden Klinikers geriet in der Folgezeit wieder in Vergessenheit. Man war es nicht gewohnt, im bizarren klinischen Bild der verschiedenen Manifestationsformen des visceralen Erythematodes die Gemeinsamkeit zu sehen. Die Krankheit spielte in der inneren Medizin noch für Jahrzehnte keine besondere Rolle. Die entscheidenden Anregungen, die zur Anerkennung des Krankheitsbildes durch den Internisten führten, gingen nicht von klinischen, sondern von pathologisch anatomischen Beobachtungen und Laboratoriumsuntersuchungen aus. So war es schließlich die Beschreibung von vier Fällen mit abakterieller verrukoser Endokarditis (LIBMAN und SAKS

1924), von denen zwei mit Hauterscheinungen einhergingen, die das Krankheitsbild in den Mittelpunkt des klinischen Interesses rückte.

Im Zeichen der nun einsetzenden intensiven Bemühungen entstand 1935 durch BAEHR, KLEMPERER und SCHIFRIN eine umfassende Darstellung des Krankheitsbildes, worin erstmals auch besonders auf die histopathologischen Phänomene eingegangen und von "hämatoxilin bodies", von "wire loops", von hyalinen Veränderungen der MALPIGHI'schen Körperchen in der Niere sowie von der periarteriellen Fibrose der Zentralarterien in der Milz berichtet wurde. Des weiteren versuchten die Autoren, eventuelle Beziehungen zu ähnlichen Erkrankungen ungeklärter Atiologie und Pathogenese wie z.B. der Periarteriitis bzw. Panarteriitis nodosa und der Sklerodermie herzustellen. Als Ergebnis dieser Bestrebungen wurde, basierend auf einer tieferen Einsicht in die pathomorphologischen Zusammenhänge, von KLEMPERER und Mitarbeitern 1924 der Begriff der Kollagenkrankheiten geprägt, während andere Autoren von Mesenchymosen (RÖSSLE) und Angiomesenchymopathien sprachen (LONGHI zitiert nach HEGGLIN).

2.) Nomenklatur

Nach dieser kurzen chronologischen Übersicht nun noch ein Wort zur Nomenklatur. Die synonymen Bezeichnungen wie visceraler Lupus Erythematodes, generalisierter Lupus Erythematodes, Lupus erythematosus disseminatus, systemical Lupus Erythematosus, Lupo-érytémato-viscérite maligne, um nur einige zu nennen, gehen alle zurück auf den französischen Dermatologen CAZENAVE. Infolge einer gewissen Ähnlichkeit der Hautveränderungen beim visceralen Erythematodes mit denen des Lupus vulgaris, hatte er angenommen, daß es sich um eine Varietät

desselben handele. Als sich jedoch nach der Entdeckung des Mycobacterium tuberkulosae (1882) dies nicht nachweisen ließ, vertrat JADASSOHN die Ansicht, es handele sich bei den beschriebenen Hautläsionen um ein Tuberkuloid. Noch 1936 hat sich POUTRIER energisch für die tuberkulöse Ätiologie des Erythematodes eingesetzt.
Nachdem sich dann jedoch die Annahme einer tuberkulös-toxischen Genese des Krankheitsbildes als nicht zutreffend erwiesen und es sich außerdem gezeigt hatte, daß der Lupus sine lupo keine Seltenheit ist, regte ROST an, (1932) dieser Erkenntnis auch in der Nomenklatur Rechnung zu tragen und nur mehr vom Erythematodes zu sprechen, um dadurch einer Verwechslung mit dem Lupus vulgaris tuberkulöser Genese vorzubeugen. Es werden folgende Benennungen der beiden Manifestationsformen vorgeschlagen:

1) Erythematodes discoides chronicus (chronicus nur auf der Haut lokalisierte Form)
2) Erythematodes disseminatus acutus, subacutus (akute bzw. subakute, verschiedene Organsysteme befallende Form).

In der anglo-amerikanischen Literatur besteht die alte Nomenklatur fort, während sich im deutschsprachigen Schrifttum diese neuen Anregungen allmählich durchgesetzt haben. Sie sollen auch in diese Arbeit aufgenommen werden, wenngleich, wie GRIMMER bemerkt, die Verwendung des Begriffes Lupus in bestimmten Fällen eine charakteristische Aussage über die Morphe der Hautläsionen beinhalten. Bei der Mehrzahl der Erkrankten entbehren jedoch die zur Beobachtung kommenden kutanen Veränderungen eine lupoide Morphologie (SPIER).

3.) Symptomatologie

a) klinisch:

Noch vor 10 Jahren galt der Erythematodes disseminatus als

eine seltene und fatale Erkrankung. In den letzten Jahren nun ist die Diagnose immer häufiger geworden, und es wurden allmählich auch weniger ernste Zustände als zum Bilde des Erythematodes disseminatus gehörig erkannt, wodurch die bis dahin bestehende Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen etwas verblaßt ist. (HOLMAN)

Am Krankengut des County General Hospital Los Angeles hat DUBOIS gezeigt, daß von 1948-1949 nur 11 Fälle gegenüber 54 Fällen von 1954-1955 diagnostiziert wurden. Damit trat der Erythematodes disseminatus nahezu ebenso häufig auf wie die akuten Leukosen und etwa halb so oft wie das akute rheumatische Fieber. Diese Ergebnisse werden durch Beobachtungen von MIESCHER und VORLÄNDER gestützt. Dieser offensichtliche Häufigkeitsanstieg der Erkrankung ist wohl in erster Linie das Ergebnis einer häufigeren Diagnosestellung durch verbesserte Nachweismethoden sowie durch vermehrte Aufmerksamkeit gegenüber dem Krankheitsbild, nachdem man festgestellt hatte, daß der Erythematodes disseminatus ein wesentlich breiteres Manifestationsspektrum besitzt, als man das bis dahin allgemein angenommen hatte. Lebhaft diskutiert wird in diesem Zusammenhang die Frage, ob eine Beziehung besteht zwischen Arzneimittelüberempfindlichkeiten und dem gesteigerten Auftreten des Erythematodes disseminatus in den letzten Jahren. (BOYD und Mitarbeiter, LINDQUIST, SIGUIER und Mitarbeiter, RUPPLI und Mitarbeiter, DUBOIS). Eine sehr interessante Veröffentlichung aus Schweden läßt sogar annehmen, daß tatsächlich eine absolute Zunahme der Erkrankung vorliegt (SWANBORG und SOVELL).

Eingehende Studien über die Verteilung hinsichtlich Alter und Geschlecht der Patienten haben gezeigt, daß ein Befall sowohl im Säuglings- als auch im Greisenalter noch möglich ist. Als besonders gefährdet haben sich jedoch Frauen im gebärfähigen Alter erwiesen, so daß sich folgende Befallshäufigkeitsverteilung ergibt: Männer zu Frauen = 1:5

(SIEGENTHALER) und Männer zu Frauen 1:8 (DUBOIS).
Diese Erkenntnis zwingt zu einer besonderen Beachtung der relativ ungewöhnlichen Erkrankung im Zusammenhang mit der Schwangerschaft. Die vom Erythematodes disseminatus gezeigten verschiedenen Symptome wie z.B. Ödeme, Hautveränderungen, Arthralgien, hypochrome Anaemie und Anzeichen von Niereninsuffizienz können nämlich auch in der Schwangerschaft auftreten. Eine Einbeziehung des Erythematodes disseminatus in die Differentialdiagnose bei Schwangerschaftskomplikationen ist mitunter lebensrettend für Mutter und Kind. Ein unbehandelter Erythematodes disseminatus während der Schwangerschaft hat nämlich meist eine schlechte Prognose für Mutter und Kind. Mittels einer frühzeitigen Steroidtherapie hingegen wurden beste Erfolge erzielt, zumal die bei der Behandlung gelegentlich auftretende Ovulationsstörung während der Gravidität ja gegenstandslos ist (BOYD und STODDARD).

Die Tatsache, daß beim Erythematodes disseminatus nahezu jedes Organ in das Krankheitsgeschehen einbezogen werden kann, (BAGGENSTOSS) da ja die primäre Störung in einer Entzündung des über den ganzen Körper verteilten Bindegewebes besteht, bietet den Schlüssel zum Verstehen der für diese Krankheit so chrakteristischen Variabilität in der Symptomatologie.
Der Beginn des Krankheitsgeschehens ist meist ein schleichender, kann sich individuell jedoch sehr verschieden äußern. An der Spitze der initialen Allgemeinsymptome steht ein abakterielles Fieber mit Werten bis zu 40°. Es kann intermittierend oder in Gestalt einer Kontinua verlaufen und zeichnet sich durch Resistenz gegenüber Behandlung mit Antipyretika, Sulfonamiden und Antibiotika aus. Daneben treten Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Schwäche, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Müdigkeit auf.
Die je nach dem Grad des Organbefalls stark variierende spe-

zifische Symptomatologie der Erkrankung haben SIEGENTHALER und HEGGLIN wie folgt zusammengefaßt: (Abb. 1)

Abb. 1

Spezifische Symptomatologie des Erythematodes disseminatus

Organsymptome	Häufigkeit
Gelenke	90 %
Haut	85 %
Muskulatur	80 %
Niere	70 %
Lymphknoten	55 %
Mukosa	50 %
Serosa	50 %
Gefäße	50 %
Herz	35-50 %
Lunge	40 %
Zentral-Nervensystem	35-50 %
Leber	30 %
Knochen	sehr selten

Die Gelenkbeschwerden stellen das am weitesten verbreitete Symptom dar. Befallen werden hauptsächlich die Gelenke der oberen Extremitäten, aber auch Knie- und Fußgelenke. Es handelt sich dabei um wandernde Arthralgien, intermittierende Arthralgien oder fixierte Gelenkbeschwerden. Die Ausbreitung erfolgt von den kleineren zu den größeren Gelenken (MIESCHER)

und VORLÄNDER). Gelenkdeformierungen werden häufig beobachtet. Muskulatur und periartikuläres Gewebe sind stets sehr schmerzhaft. Morgendliche Steifigkeit ist ebenfalls nicht selten, gilt jedoch nach VORLÄNDER auch als charakteristisch für die primär chronische Polyarthritis.
Die Hautveränderungen bieten, besonders wenn sie typisch ausgeprägt sind, ein wichtiges Leitsymptom; sie brauchen jedoch keinesfalls immer vorhanden zu sein. In charakteristischer Ausprägung handelt es sich um erythematöse Eruptionen mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten bläulichen Verfärbung, die ihren Sitz bevorzugt auf dem Nasenrücken haben und sich schmetterlingsförmig auf beide Wangen ausbreiten können. Symmetrisch angeordnete Erytheme finden sich außerdem häufig an Ohren, Hals, Brust, Rücken, Schultern, Armen, Händen und Füßen, d.h. besonders an solchen Körperstellen, die der Sonneneinstrahlung ausgesetzt sind (SCOTT und Mitarbeiter, MIESCHER und VORLÄNDER). Ein weiterer typischer, wenn auch seltener Befund, ist ein violettes Erythem der Finger in der Nähe der Nagelbetten. Die Haut erscheint in diesem Gebiet dann purpur und atrophisch, und es kommt zu Abschilferungen und Ulcerationen. (Hyperkeratose der Epidermis, Verdichtungen des Unterhautzellgewebes und Pigmentanomalien können fälschlicherweise das Bild der Sklerodermie entstehen lassen). Neben den typischen Manifestationsformen sind atypische, völlig uncharakteristische Veränderungen bekannt wie z.B. Urtikaria, toxisches oder multiformes Erythem, Psoriasis, Dermatitis seborrhoides, Lichen planus, Sklerodermie, Sarkoidosis oder das Senear-Usher-Syndrom. Auch das Bild einer Rosecea, einer Vitiligo oder das des Morbus Addison ist möglich. Weiter kann es zu bullösen Hauteruptionen mit serösen und haemorrhagischen Vesukulae, zu diffusen und fleckförmigen Alopekien, zu glanzlosen Haaren sowie zu Nagelveränderungen kommen.

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, die Frage zu erörtern, ob der auf die Haut lokalisierte Erythematodes

discoides chronicus der Dermatologen als Vorstadium eines Erythematodes disseminatus angesehen werden kann oder muß. MIESCHER als erfahrener Dermatologe hat eine Umwandlung eines Erythematodes discoides chronicus in einen Erythematodes disseminatus noch nicht beobachten können, im Gegensatz zu anderen Autoren (SCHUERMANN). SCOTT und REES weisen nachdrücklich auf die bestehenden Unterschiede zwischen den mit den beiden Erscheinungsformen des Erythematodes verbundenen Hautläsionen hin und lehnen eine Verwandtschaft derselben ab. Nach den histologischen Untersuchungen der Autoren handelt es sich bei den unspezifischen Erythemen und Urtikarien des Erythematodes disseminatus um Kapillardilatationen, und wenn eine Purpura zum Bilde der Eruption gehört, um eine gewisse Endothelnekrose. Eine Abnormität der Epidermis liegt nicht vor. Die histologische Diagnose des discoidalen Erythematodes dagegen soll auf einer Hyperkeratose, besonders im Bereich der Haarfollikel, auf einer Vakuolisierung der Basalschichten der Epidermis, auf perivaskulären und perifollikulären Lymphozyteninfiltraten sowie auf Kollagendegenerationen beruhen. Die Verfasser führen weiter an, daß ein Teil der Patienten mit einem Erythematodes disseminatus gleichzeitig die für den discoidalen Erythematodes typischen Hautläsionen aufweisen kann. Sie sollen jedoch in diesen Fällen bereits vor dem Auftreten des Erythematodes disseminatus bestanden und sich auch während des gesamten Krankheitsverlaufs nicht verändert haben.

WILSON und JORDAN hingegen betrachten den Erythematodes discoides chronicus als eine "potentielle Allgemeinerkrankung", d.h. als von vornherein zur Dissemination im Körper bereit. Diese Auffassung ergab auch eine Rundfrage bei 100 amerikanischen Spezialisten durch REICHER: der discoide Erythematodes der Haut und der disseminierte Erythematodes sind nur verschiedene Phasen der gleichen Grundkrankheit.

Das Problem der Beziehung zwischen dem Erythematodes discoides und dem Erythematodes disseminatus kann also keineswegs schon als gelöst betrachtet werden.

Bei der Beteiligung der Muskulatur am Krankheitsgeschehen handelt es sich um generalisierte oder lokalisierte, spontan oder nach Anstrengung auftretende Muskelschmerzen. Gleichzeitig bestehende Hypotonie und Atrophie erschweren die Differenzierung gegenüber der Dermatomyositis.

Der Befall der Niere ist von höchster Bedeutung, da er oft Ursache des letalen Ausgangs der Erkrankung ist. Pathologisch anatomische Studien haben gezeigt, daß es dabei zu herdförmigen Erkrankungen der Glomeruluskapillarschlingen kommt, in deren Gefolge die Basalmembranen hyalin degenerieren, und das sogenannte Drahtschlingenphänomen entsteht. Die MALPIGHI'schen Körperchen nekrotisieren, und die funktionslos gewordenen Tubuli verfallen der Degeneration. Die Nierenerkrankung beim Erythematodes disseminatus verläuft in der Regel sehr langsam und zeigt geringe Tendenz zur Ausbildung einer renalen Insuffizienz. Mit Proteinurie, Haematurie und Zylindrurie herrscht meist lange das nephritische Bild vor. Kommen die Erythematodes disseminatus-Fälle an ihren renalen Komplikationen ad exitum, dann erfolgt dies im nephrotischen Stadium mit massiver Albuminurie Hypalbuminaemie und Ödemen.
Milzschwellungen werden beobachtet. Von den Lymphknoten schwellen häufig besonders die cervikalen, submaxillären, axillären und supraclaviculären an. Die Schleimhäute werden hauptsächlich bei akuten Verlaufsformen befallen. Praedilektionsstellen sind dabei der Mund, der weiche Gaumen und die Lippen. Es handelt sich um Petechien, Erytheme und Ulcerationen. Durch Sekundärinfektion entwickelt sich daraus bisweilen eine Stomatitis, eine Gingivitis oder Cheilitis.

Von besonderer diagnostischer Bedeutung können Veränderungen der Konjunktiven sein wie zum Beispiel Haemorrhagien und konjunktivale Ödeme. An der Spitze der serösen Veränderungen stehen die Pleuritiden, welche charakteristischerweise meist bilateral auftreten. Es folgen die Pericarditiden, trockene oder fibrinöse Entzündungen ohne spezifische Charakteristika. Eine Peritonitis gehört zu den Seltenheiten.
Etwa die Hälfte der Patienten weisen Arteriitiden der kleineren und mittleren Gefäße auf. Thrombophlebitiden und Phlebothrombosen sind ebenfalls häufig. Ein Gefäßprozeß, der den visceralen Symptomen meist vorausgeht, ist das RAYNAUD'sche Phänomen, welches besonders bei Frauen auftritt.
Die Symptome seitens des Herzens sind uncharakteristisch (Tachycardien, Galopprhythmus und systolische Geräusche). Es kann jedoch auch, wenn das Endocard befallen ist, zur Entwicklung der für die Erkrankung pathognomonischen, abakteriellen verrukösen Endocarditis (LIBMAN-SAKS) kommen. Im Vergleich zu den massiven autoptischen Befunden verläuft dieses Geschehen, von wenigen systolischen Geräuschen abgesehen, klinisch ziemlich stumm, so daß der Befund vielfach durch den Pathologen, nicht durch den Kliniker erhoben wird. (Im Elektrokardiogramm werden Niedervoltage, Verlagerung der elektrischen Herzachse, verlängerte PR- und QT-Intervalle sowie Störungen der Erregungsrückbildung beobachtet.)

Nach FRISCAY v. TELBISZ finden sich unspezifische Lungenveränderungen als Ergebnis einer Linksinsuffizienz mit Lungenstauung und interstitiellem Ödem häufig. Schädigung der Kapillarpermeabilität infolge eines intramuralen Gefäßwandödems, intraalveolärer Ödeme, hyaliner Alveolartapeten und Endothelproliferationen als spezifische Lungenveränderungen sollen hingegen nur selten auftreten. Klinisch kommt es in solchen Fällen dann zu einer schweren respiratorischen Insuffizienz mit Anoxaemie.

Mittel- und Untergeschoß der Lunge sind vorwiegend befallen. Verschattet. HARVEY berichtet von Durchbrüchen der unter dem Bild von rezidivierenden antibiotikaresistenter Pneumonien bzw. von sekundär bakteriellen Pneumonien im Terminalstadium. Auch Lungen- und Miliartuberkulose sollen als Komplikation auftreten können.

Die Symptomatologie des Zentral-Nervensystems ist äußerst vielseitig. Die Ursache sieht man einerseits in Gefäßveränderungen im Gehirn, Rückenmark und peripheren Nerven. So kommt es zu epileptischen Krämpfen, Psychosen, Doppelsehen, Hemiplegie, Polyneuritiden und Neuritis. Die parallel auftretenden psychiatrischen Störungen bestehen in Aufregung, Angstzuständen und auch gelegentlich in Delirien, seltener in Erinnerungsschwäche und Bewußtseinstrübungen.

Die Leber kann infolge fettiger Infiltration vergrößert und druckschmerzempfindlich sein. Klinische Hinweise auf eine Leberbeteiligung bestehen kaum; so bewegen sich die Transaminasen meist im Bereich der Norm. Gelegentlich kann das Lebergeschehen jedoch auch das ganze klinische Bild beherrschen (MIESCHER und VORLÄNDER).
Ein Befall des Knochensystems in Gestalt von osteoblastischen und osteoklastischen Veränderungen wird nur sehr selten beobachtet.

b) Laborbefunde:

Neben der oben dargestellten spezifischen Organsymptomatologie des Erythematodes disseminatus machen die Laborbefunde den integrierenden Faktor für eine gesicherte Diagnosestellung aus. Unter den haematologischen Untersuchungen ragen hervor die sekundäre Anaemie, die absolute und relative Leukopenie sowie die Thrombopenie, d.h. das Blutbild weist Zeichen einer Panmyelopathie auf mit Be-

fall aller drei Blutsysteme. Die Blutbildungsstätten selbst zeigen jedoch keinerlei Veränderungen, so daß mit einer Störung in der Peripherie gerechnet werden muß. Die Anaemie ist normochrom bzw. hypochrom; über erworbene haemolytische Anaemien bei Erythematodes disseminatus berichten DUBOIS und DAMESHEK.

Leukopenien mit Werten zwischen 2000 und 5000 Zellen treten gewöhnlich auf, können jedoch durch bakterielle Infekte überlagert werden. Bisweilen treten auch unerklärliche Leukozytenanstiege im Verlauf der Erkrankung auf, so daß schließlich lediglich Leukopenien in Fieberzuständen, in denen ja normalerweise die Zahl der weißen Zellen erhöht ist, diagnostische Bedeutung erlangen.

Die seltenere Thrombopenie nimmt gelegentlich das klinische Bild eines Morbus WERLHOF an. Es sei jedoch vermerkt, daß für die Haemorrhagien beim Erythematodes disseminatus nicht allein die Thrombocytopenie, sondern auch Gefäßfaktoren und möglicherweise auch zirkulierende Antikoagulantien verantwortlich zu machen sind.

Die Serumproteine sind gemeinsam in ihrer Zusammensetzung verändert, wobei das Gesamteiweiß normal oder leicht vermindert erscheint. Elektrophoretische Studien zeigen eine relative Verminderung der Albumine sowie eine relative Vermehrung der Gammaglobuline und in aktiven Stadien eine Vermehrung der Alpha-2-Globuline, während die Beta-Fraktion nahezu unverändert ist. Das Fibrinogen ist ebenfalls vermehrt. Diese Eiweißverschiebungen äußern sich in einer Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, die extreme, an einen malignen Prozeß erinnernde Werte annehmen kann (100 - 140 mm/ 1. Stunde). Autoagglutination der Erythrozyten, Isoagglutination, positiver Ausfall der Serumlabilitätsproben und falsch positiver serologischer Test auf Syphilis sind wohl weitere in den Rahmen einer veränderten Bluteiweißsituation gehörende Erschei-

nungen (PURRIEL).
In diesem Zusammenhang muß auch der sogenannte LE-Faktor erwähnt werden. Wegen seiner großen Bedeutung sowie der Vielschichtigkeit des mit fortschreitender Erkenntnis um ihn entstandenen Problemkreises soll dieses Phänomen an anderer Stelle eingehend erörtert werden.

Die in diesem kurzen Abriß des Krankheitsbildes aufgezeigte verwirrende Vielfalt von Symptomen und Befunden läßt ahnen, welchen Schwierigkeiten sich der Kliniker bei der Diagnosestellung gegenübersieht, zumal wenn man bedenkt, daß die beschriebenen Veränderungen keinesfalls obligat sind. Je nach ihrem Auftreten in verschiedenen Kombinationsformen bzw. je nach ihrem Fehlen, kann sich die Krankheit in mannigfaltigem Lichte präsentieren und zu ganz unterschiedlichen differentialdiagnostischen Erwägungen Anlaß geben.
Als die dem Erythematodes disseminatus verwandten Formen seien nur die Sklerodermie, die rheumatoide Arthritis, die Dermatomyositis und die Panarteriitis nodosa genannt. Arzneimittelexantheme, Purpura, Erythema multiforme, Bruzellose, Serumkrankheit, Septikämie, Tuberkulose, periphere Neuritis, akute Psychosen und Epilepsie müssen bisweilen in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden. Auch Bilder wie das der Nephritis, der Nephrose, der Meningitis, der Pleuritis und Pneumonie können bei strenger Organlokalisation des Geschehens vorgetäuscht werden.
Grundsätzlich sei gesagt, daß bei allen Erkrankungen ungeklärter Genese, die mit scheinbar unabhängigem Befall verschiedener Organsysteme einhergehen und deren Verlauf durch Chronizität bzw. durch Remissionen und Exacerbationen gekennzeichnet ist, an einen Erythematodes disseminatus gedacht werden muß. Dies umso mehr, wenn es sich bei dem Patienten um eine Frau im mittleren Lebensalter handelt.

Folgende Organkombinationen gelten nach MIESCHER und VORLÄNDER als besonders suspekt: Niere und seröse Häute, Niere und Gelenke, Niere und Herz, Gelenke und seröse Häute, Gelenke und Herz sowie Gelenke und Zentral-Nervensystem.
Streng genommen ist jede Serositis, Glomerolonephritis, erworbene haemolytische Anaemie, jede gastrointestinale Blutung, jede Lymphadenopathie, jede Epilepsie und Psychose ungeklärter Genese Erythematodes disseminatus verdächtig und bedarf zur Klärung einer eingehenden Untersuchung.

Der Verlauf des Erythematodes disseminatus variiert sehr. Fälle, die in kürzester Zeit zum Tode führen, stehen solchen mit mehrjähriger Krankheitsdauer gegenüber. Größeren Statistiken zufolge sollen 10 % der Patienten mit einem Erythematodes disseminatus im ersten Jahr ad exitum kommen. Spontane Remissionen und Exacerbationen kennzeichnen bisweilen das Geschehen. Während vor der Entdeckung der Antibiotika häufig sekundäre Infektionen dem Leben des Resistenzgeschwächten ein Ende setzten, sind es heute Komplikationen seitens der Niere, des Herzens und der Lunge sowie innere Blutungen und Prozesse im Zentral-Nervensystem.

4.) LE-Zellen-Nachweis

In diagnostischer Hinsicht wurden in den vergangenen 15 Jahren einschneidende Erfolge erzielt, und immer noch sind die Kenntnisse auf diesem Gebiet in ständiger Erweiterung begriffen. Waren es anfangs hauptsächlich Dermatologen, später dann auch Pathologen und Internisten, die sich mit dem Krankheitsbild beschäftigten, so hat sich nun der Schwerpunkt der Bemühungen auf einen relativ jungen, speziellen Forschungszweig der medizinischen Wissenschaft verlagert, die Immunologie.

Diese für die Folgezeit so fruchtbringende Entwicklung wurde eingeleitet durch die geradezu epochale Entdeckung der sogenannten LE-Zelle, einer spezifischen cytologischen Abnormität, im heparinisierten Knochenmark eines akuten Erythematodes disseminatus unter bestimmten in vitro Bedingungen durch HARGRAVES, RICHMOND und MORTON (1948).
Wenig später gelang SUNDBERG und LICK der Nachweis von LE-Zellen im zentrifugierten peripheren Oxalatblut Erythematodeskranker. Geleitet von der Annahme, daß das für die LE-Zellbildung verantwortliche Agens im Plasma sich befinde, gingen HARGRAVES und HASERICK in von einander unabhängigen Untersuchungen noch einen Schritt weiter und versuchten mit Erfolg, durch Vereinigung von LE-Plasma mit normalem Knochenmark das LE-Phänomen, d.h. die LE-Zellbildung, zu induzieren. Die so gebildeten LE- oder HARGRAVES-Zellen erwiesen sich als mit den durch die bereits zitierten Autoren im Knochenmark und im peripheren Blut Erythematodeskranker nachgewiesenen hämatologischen Erscheinungen identisch.
Es dauerte nun nicht mehr lange, bis die durch diese Ergebnisse postulierte aktive Komponente im LE-Plasma bzw. Serum vermittels der TISELIUS'schen Elektrophorese durch HARGRAVES und Mitarbeiter sowie durch BERMAN und Mitarbeiter entdeckt und als antigener, in die Gammaglobulin-Fraktion gehörender, sogenannter LE-Faktor objektiviert wurde. Die sich heraus ergebenden diagnostisch hochinteressanten immunologischen Zusammenhänge müssen an anderer Stelle noch eingehend erörtert werden.

Morphologie

Bei der LE-Zelle handelt es sich um einen neutrophilen, polymorphkernigen Leukozyten mit einer voluminösen, aus alteriertem Kernmaterial bestehenden, polychromatischen Ein-

schlußmasse von wolkiger, homogener Beschaffenheit. Die nukleäre Herkunft dieses Einschlußkörpers läßt sich morphologisch nicht mehr verifizieren, wohl aber deutet das positive färberische Verhalten gegenüber der FEULGEN- und Methylgrünfärbung auf den Gehalt an DNS hin. Die Kernsegmente der vitalen, als Phagocyten auftretenden Leukocyten werden bei der Phagocytose des homogenen Einschlußmaterials an den Rand der Zelle gedrängt, so daß mitunter ein siegelringförmiges Gebilde zustande kommt. Bei Anwendung der panoptischen Färbung nach PAPPENHEIM-Unna zeigt der Einschlußkörper deutliche Acidophilie und stellt sich purpurrot bis rosa dar. An der Peripherie ihm angelagert, finden sich die basophilen, deutlich strukturierten Kernsegmente des Phagocyten, so daß das für die LE-Zelle typische und unverkennbare Bild entsteht (cf. Bild 1-5).

Diagnostisch richtungweisend sind zwei weitere, stets mit dem Auftreten der LE-Zelle assoziierte Phänomene: die freien Kernkörper und die Rosetten (HASERICK, BERMAN und AXELROD). Erstere sind mit der Einschlußmasse der LE-Zellen identisch WEISS und SWIFT) und stellen somit verfilzte bis homogene, rauchig oder wolkig veränderte Kernbestandteile dar, die der Phagocytose offensichtlich noch nicht anheimgefallen sind. KURNICK betrachtet diese "extra-cellular masses" (globs) als conditio sine qua non für das Vorliegen des echten LE-Phänomens. Das Auffinden dieser Gebilde allein jedoch berechtigt keineswegs zur Annahme eines Erythematodes disseminatus. Dies geht eindeutig aus einem Fall von atypischer Makroglobulinämie bei primär chronischer Polyarthritis hervor, bei der zahlreiche freie, nicht mehr basophile, typische Kernalterationsprodukte in Gestalt der "extra-cellular masses" in den LE-Ausstrichen gefunden wurden, LE-Zellen hingegen sich nie nachweisen ließen. (KRUG).

Gruppieren sich nun zwei oder mehrere vitale Phagocyten, sprich neutrophile Granulocyten, um diese globs, so kommt das

quasi präphagocytotische, von HASERICK erstmals beschriebene und als zum LE-Phänomen gehörig erachtete Bild der Rosette zustande(cf. Bild 5-6). Es ist streng abzugrenzen von der ihm oftmals täuschend ähnlichen Pseudo-Rosette. Hierbei handelt es sich lediglich um zirkuläre Leukocytenanreicherungen um Thrombocytenaggregate oder auch andere homogene Einschlußmassen.
Wie aus dem oben Gesagten hervorgehen dürfte, imponiert das LE-Phänomen als ein komplexer Prozeß, im Rahmen dessen ganz bestimmte Faktoren und Bedingungen für die Bildung der LE-Zelle erforderlich sind (BERMAN und Mitarbeiter, DUBOIS und Mitarbeiter, HARGRAVES, HASERICK, ZIMMER):

1) LE-Faktor, der sich in der Gammaglobulin-Fraktion des Plasmas von Patienten befindet, die an einem Erythematodes disseminatus erkrankt sind.

2) Kerne von geschädigten oder untergegangenen Blutzellen, die auch anderer Herkunft als vom Patienten sein dürfen und mit deren Nukleoprotein der LE-Faktor reagiert. Es sei hier kurz bemerkt, daß es sich dabei jedoch nicht - wie noch vor wenigen Jahren allgemein angenommen wurde - um eine Depolymerisierung der Desoxyribonukleinsäure handelt. Das Wesen der sich tatsächlich abspielenden Veränderungen wird im Zusammenhang mit der Besprechung der immunologischen Phänomene behandelt werden.

3) Phagocyten, gewöhnlich neutrophile Granulocyten, die nicht vom Patienten zu sein brauchen. Sie sollen chemotaktisch an das als Fremdkörper wirkende homogenisierte Kernmaterial herangezogen werden und somit zur LE-Zellbildung führen.

Das LE-Phänomen ist ein Zweiphasengeschehen, wovon allein die erste Phase als für den Erythematodes disseminatus spezifisch zu gelten hat. Sie umfaßt die Reaktion einer Komponenten des Kerns von geschädigten weißen Blutzellen mit dem LE-Faktor und die morphologischen Veränderungen dieses Kerns,

LE-PHÄNOMEN

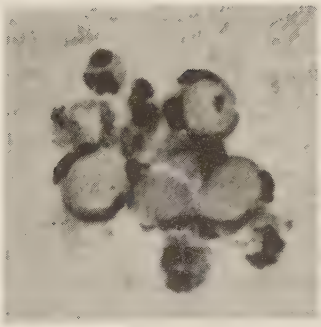


Bild 1: LE-Zellen

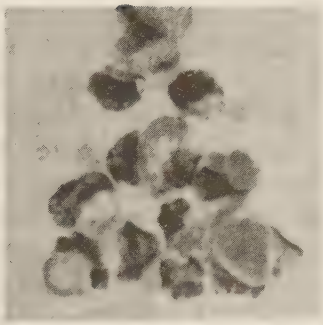


Bild 2: LE-Zellen:

Bild 3: LE-Zelle

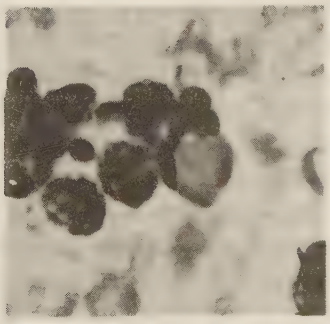


Bild 4: LE-Zelle

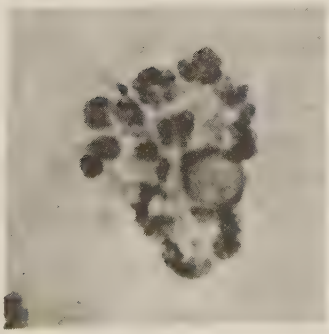


Bild 5: LE-Zelle mit Rosettenbildung

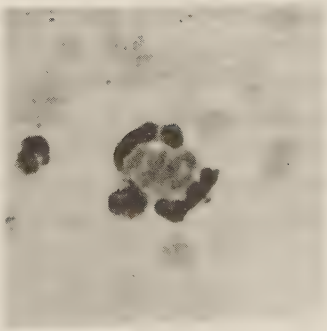


Bild 6: Rosette

die mit dieser Reaktion verbunden sind.
Die zweite Phase beinhaltet den Phagocytosevorgang. Es handelt sich dabei um ein völlig unspezifisches, in der Hämatocytologie weitverbreitetes Geschehen, wobei die verschiedensten Substanzen Gegenstand der Phagocytose sein können. Es erlangt in diesem Zusammenhang nur insofern Bedeutung, als seine verschiedenen morphologischen Manifestationsformen bisweilen Anlaß zu Verwechslungen mit echten LE-Zellen geben können und somit Gegenstand der Diskussion um die Spezifität der LE-Zelle sind. Neben den drei angeführten Kardinalfaktoren ist noch ein weiterer für das Zustandekommen des LE-Phänomens erforderlich. Er findet sich sowohl im normalen als auch im LE-Serum. Untersuchungen ergaben, daß seine Aktivität durch Exposition des Serums gegenüber Hitze (56 /30min.) sowie gegenüber 0,03n NH_4OH/90min. auf ein Drittel des Ausgangswertes reduziert werden kann. Es ist wahrscheinlich, daß dieser Faktor die Phagocytose anregt. AISENBERG bezeichnete ihn als "phagocytosis promoting factor". Ob es sich bei diesem die Phagocytose beeinflussenden Co-Faktor um das Serumkomplement handelt, muß nach AISENBERG noch mit einem Fragezeichen versehen werden. Daß allerdings das Serumkomplement bei der LE-Zellbildung eine bedeutende Rolle spielt, ist mittels methodisch sehr interessanter Versuche durch FORMIJNE und SOEREN geklärt worden. Auch MIESCHER und VORLÄNDER unterstreichen diese Tatsache.
Wenn man von Veröffentlichungen durch CHOMET und KIRSHEN als einer Ausnahme absieht, so entbehrt das Schrifttum jeglichen Hinweises, demzufolge das Auffinden von LE-Zellen in direkten Ausstrichen von Blut oder Knochenmark Erythematodeskranker möglich wäre. Die Entstehung der LE-Zelle stellt demnach ein in vitro Phänomen dar. HARGRAVES, der dies als erster erkannte, indem in seinen Untersuchungen das Auffinden von LE-Zellen von der Heparinisierung des verwandten Marks abhängig war, nahm deshalb an, daß der LE-Faktor in

vivo in einer inaktiven Form vorliege. Der wahre Sachverhalt ist jedoch - wie noch gezeigt werden wird - anderer Natur. Bei der oben zitierten Ausnahme handelte es sich um einen Fall von Erythematodes disseminatus, bei welchem in Ausstrichen frisch entnommenen peripheren Blutes LE-Zellen nachgewiesen wurden und zwar zu einem Zeitpunkt, da sich der Patient in einem terminalen Stadium befand, in welchem die Konzentration des LE-Faktors maximale Werte erreicht hatte. Diese Beobachtung ist keineswegs beweisend gegen das Vorliegen eines in vitro Phänomens. Der Ausstrich peripheren Blutes nämlich kann als postvitaler Artefakt betrachtet werden, wobei die eventuell auftretende Traumatisierung unter der Prämisse des erhöhten LE-Faktorspiegels im Serum ausreichen mag, LE-Zellen zu produzieren. Auch das Auffinden von LE-Zellen im Pleuraexsudat (DOORMAL, SCHREUDER) im Ascites und im Urin (SIEGENTHALER und HEGGLIN), in Pneumonieherden (NAVARRO zitiert nach VILANOVA und DULANTO) und in Kantharidenblasen (VILANOVA und DULANTO) jeweils in Fällen von Erythematodes disseminatus spricht nicht gegen die Annahme eines in vitro Phänomens. Vielmehr handelt es sich dabei um ein Auftreten von LE-Zellen außerhalb der Strombahn des Blutes, d.h. unter Bedingungen also, die den postulierten in vitro Verhältnissen sehr nahe kommen(GRIMMER).

Gerade dieser besondere Umstand, der das LE-Phänomen gewissermaßen in die Sphäre des Artefakts rückt, eines Artefakts jedoch, das unter bestimmten Bedingungen mit solcher Konstanz reproduzierbar ist, daß es mit einem zufälligen Kunstprodukt nichts gemein hat, zog das besondere Interesse der experimentellen Hämatologie auf sich und bildete den Anstoß zu mannigfaltigen Spekulationen. Es galt hier Licht in multiple, nicht ohne weiteres evidente Beziehungen zu exogenen Momenten (Traumatisierung, Temperaturänderung, Anoxie, Gerinnung) zu bringen, wie sie ein so kompliziertes in vitro Geschehen naturgemäß beinhaltet. In diesem Bestreben wurden

eine Vielzahl von Verfahren zum Nachweis der LE-Zelle entwickelt, mit der Absicht, durch Variation der Versuchsbedingungen möglichst gezielten Einfluß auf gewisse Faktoren und damit auf die LE-Zellenentstehung selbst zu gewinnen.

Die große Zahl der Methoden zur Darstellung der LE-Zelle kann man nach verschiedenen Gesichtspunkten einteilen (BRICHTA, EGGHART und WIEDERMANN).

I) 1. Direkte Methoden aus dem Blut oder Knochenmark des Patienten

2. Indirekte Methoden, wobei Serum oder Plasma des Patienten mit einem aus Blut oder Knochenmark einer Normalperson gewonnenen Zellmaterial inkubiert wird.

II) Verwendung von:

1. Defibriniertem Blutes
2. Blut mit Zusatz von Antikoagulantien
3. Blut ohne Zusatz

III) Verwendung von:

1. Peripherem Blut,
2. Knochenmarkmaterial
3. Kapillarblut aus der Fingerbeere

Zunächst die wichtigsten direkten Methoden.
Sie sind den indirekten Verfahren von vornherein dadurch überlegen, daß hier keine Vermischung von Bestandteilen aus verschiedenen Blutproben erfolgt und dadurch auch die geringste Unverträglichkeitsreaktion "cross reaction" vermieden wird (KRUG).

Der erste Test dieser Art wurde durch HARGRAVES, RICHMOND und MORTEN (1948) bei der Entdeckung der LE-Zelle im heparinisierten Knochenmark eines Erythematodes disseminatus erstmals angewandt. Die Methode erwies sich auf die Dauer als unzweckmäßig, ungünstig und auch als ziemlich wenig empfindlich (HARGRAVES). Die Ausbeute d.h. die Zahl der auffindbaren LE-Zellen war spärlich, das Substrat der Untersuchung relativ schwer zugänglich.
So bedeutete es einen großen Fortschritt in der Methodik, als man das periphere Blut des Patienten zum Gegenstand der Untersuchung erhob. Hierauf basierend wurden mehrere Verfahren entwickelt, zunächst unter Verwendung von Antikoagulantien(BRICHTA, EGGHART und WIEDERMANN):

Nach MATHIS läßt man 5 ml Liqueminblut sich absetzen. Danach werden das Plasma und die oberste Zellschicht in ein steriles Röhrchen abpipettiert. Nach zweistündiger Inkubation bei 37,5° oder bei Raumtemperatur wird mit 1500 bis 2000 rpm zentrifugiert, das Sediment ausgestrichen und wie ein Blutbild gefärbt.

WEISBERGER und Mitarbeiter modifizierten diese Methode. Zu 10 ml Venenblut wird ein ml 1 % Heparin und 1,5 ml einer Fibrinogenlösung zugesetzt. Dadurch erfolgt die Sedimentation der Erythrocyten besonders schnell. Im überstehenden Plasma finden sich praktisch alle Leukocyten. Darauf läßt man das Blut 30 Minuten stehen, zentrifugiert anschließend 5 Minuten bei 1000 rpm in Wintrobe-Röhrchen und fertigt Ausstriche mit dem Leucocytenkonzentrat an. Diese Methode kann als Schnelltest verwandt werden.

LEE, MICHAEL und VURAL haben einen eigenen Test mit peripherem Blut unter Zusatz von Heparin beschrieben. Er gleicht

im wesentlichen den vorigen, lediglich vom Fibrinzusatz wird hier abgesehen.

Die in vitro Eigenschaft des LE-Phänomens legte die Vermutung nahe, daß eine Beziehung bestehe zwischen dem Gerinnungsvorgang und der Bildung der LE-Zelle. Dies führte zur Entwicklung einer neuen Methode, an Hand deren der LE-Zellnachweis im geronnenen Patientenblut "clotted blood" geführt werden konnte. Das Prinzip, nach welchem man das Blut koagulieren läßt und vom Gerinnsel anschließend Ausstriche anfertigt, wurde durch GONYEA, KALLSEN und MARLOW in die Literatur eingeführt und später von ZIMMER und HARGRAVES wieder aufgegriffen. Sie arbeiteten ein Verfahren aus, nach welchem venöses Blut des Patienten bei Zimmertemperatur zur Gerinnung gebracht wird. Das entstandene Gerinnsel wird sodann mittels Holzstäbchen aufgebrochen und vom blutigen Serum abfiltriert. Aus der Serumzellmischung wird ein Leucocytenkonzentrat hergestellt, das dann zu Ausstrichen verarbeitet wird. Eingehende Studien, inwieweit die Komponente Zeit in das Geschehen mit hineinspielt, ergaben, daß die optimale Inkubationszeit, d.h. die Zeit, die von der Blutentnahme bis zur Anfertigung der Ausstriche verstreicht, zwei Stunden beträgt. Der nach diesem Kriterium benannte "two hour clot test" wurde zu einem häufig geübten und einfachen Nachweisverfahren.
MAGATH und WINKLE verbesserten die Technik, indem sie das Blutgerinnsel durch ein feinmaschiges Sieb aus dünnem Draht passierten und das Blutkoagulum dadurch in eine homogene Flüssigkeit verwandelten. Nach DUBOIS und FREEMAN ist gerade dieser Schritt von großer Bedeutung für die LE-Zellbildung. Die hierdurch induzierte Traumatisierung des Zellmaterials nämlich soll sich begünstigend auf die Sensibilität des Tests auswirken.

Die Rolle der Gerinnung selbst im Rahmen des Zellbildungsgeschehens ist noch nicht gesichert. Allein die Tatsache, daß der Gerinnungstest bessere Ergebnisse zeigte, führte zu der Forderung, es müsse sich beim Koagulationsvorgang um einen für den optimalen Ablauf des LE-Phänomens unentbehrlichen Faktor handeln (LORRAINE, GONYEA). LEE, SCHWARZ und PARISER berichteten in diesem Zusammenhang von einem in den Blutplättchen vorhandenen Thromboplastinfaktor, der ebenfalls mit der Bildung der LE-Zelle vergesellschaftet sein soll.
Die so mit dem Gerinnungstest gesammelten Erfahrungen brachen endgültig und vollständig mit der Auffassung, es handele sich bei den in den anfänglich beschriebenen Verfahren angewandten Antikoagulantien um eine für die LE-Zellbildung obligate Komponente(EPPES, MARMONT). Ja es wurde sogar darauf hingewiesen, daß diese Antikoagulantien einen von ihrer Konzentration abhängigen hemmenden Effekt auf das LE-Phänomen ausüben (DUBOIS und FREEMAN, HASERICK, LEE, MICHAEL, VURAL, SCHWARZ und PARISER, ZIMMER und HARGRAVES). Diese Erkenntnis wurde durch die Feststellung untermauert, daß sich die Verwendung mit Silikon vorbehandelter, die Gerinnung verhindernder Glaswaren ebenfalls negativ auf die LE-Zellbildung auswirkte (LEE, SCHWARZ und PARISER, ZINKHAM und CONLEY).
Ausgehend von der Tatsache, daß durch Traumatisierung der Leucocyten erfahrungsgemäß die Ausbeute der LE-Zellen gesteigert wird, entwickelten ZINKHAM und CONLEY ein völlig neuartiges direktes Nachweisverfahren. Danach wird Heparinblut zunächst bei Zimmertemperatur einige Zeit inkubiert und anschließend durch Rotieren mit Glasperlen defibriniert. Bei diesem letzteren Vorgang findet nun das ob seiner Bedeutung in der Literatur mehrfach erwähnte traumatische Moment Eingang in die Methode.
Basierend auf grundsätzlich den gleichen theoretischen Erwägungen arbeiteten MARMONT, PIUMA und CAPPONI ein weiteres

ähnliches Verfahren aus. Es unterscheidet sich vom vorigen im wesentlichen dadurch, daß MARMONT und Mitarbeiter dem Patientenblut kein Heparin zusetzten. Vielmehr wird das Blut ohne vorherige Inkubation sofort im Schüttelapparat mit kleinen Glasperlen kräftig durchgeschüttelt ("Schüttelmethode"), wobei wiederum Defibrinierung und Traumatisierung des Zellmaterials erfolgt. Durch Zentrifugieren und Abpipettieren wird - wie schon mehrfach erwähnt - ein Leucocytenkonzentrat zur Anfertigung der Ausstriche bereitet. Die genaue Durchführung wird in anderem Zusammenhang noch erläutert werden.

Nun noch einige Worte zu den <u>indirekten</u> Methoden der Darstellung der LE-Zelle. Wie bereits einleitend erwähnt, wird dabei Serum oder Plasma des Patienten mit einem aus Blut oder Knochenmark einer Normalperson gewonnenen Zellmaterial inkubiert.
Auch hier war es, wie schon bei den direkten Verfahren, wiederum HARGRAVES, der zusammen mit HASERICK 1949 erstmals eine solche Methode anwandte: 1 ml heparinisiertes Knochenmark und 1 ml Patientenserum werden eine halbe Stunde unter leichtem Schütteln inkubiert und anschließend zentrifugiert. Die Leucocytenschicht wird abpipettiert und ausgestrichen.
SIEGENTHALER und HEGGLIN, LEE und Mitarbeiter modifizierten das Verfahren, indem sie als der Phagocytose anheimfallendes Substrat nicht Heparinknochenmark, sondern einfach Konzentrate weißer Zellen aus defibriniertem bzw. mit Oxalat vorbehandeltem Normalblut verwandten.
Dieser Schritt war geeignet, eine lebhafte Diskussion über Wesen und Herkunft der für das LE-Phänomen erforderlichen Nukleoproteinsubstanzen zu entfachen. Indem sie nach einem selbst ausgearbeiteten Nachweisverfahren verschiedene Elemente aus der Reihe der weißen Blutzellen getrennt als Nukleoproteinsubstrat anboten, kamen MOYER und FISHER zu folgendem

Ergebnis: (Abb. 2)

Abb. 2

EFFECT OF VARIOUS SOURCES OF NUCLEOPROTEIN ON FORMATION OF LE CELLS

	ADDED NUCLEOPROTEIN	LE CELL FORMATION 1/2 hour	4 hours
Le plasma plus phagocytes (fresh blood buffy material)	None	0	0
	Fresh neutrophils	0	0 - +
	Frozen neutrophils	0	0 - +
	Out dated bank blood buffy material	+	+
	Fresh lymphocytes	++	++
	Frozen lymphocytes	+++	++++
	Frozen lymphocyte filtrate	0	0

Die wiedergegebenen Untersuchungen drängen also zu dem Schluß, daß die LE-Zelle durch Phagocytose eines alterierten Lymphocytenkerns entsteht, während mit Granulocyten und intakten Lymphocyten das LE-Phänomen ausbleibt bzw. nur in sehr geringem Ausmaße abläuft.

Im neueren Schrifttum wird allgemein die Ansicht zum Ausdruck gebracht, daß auch polymorphkernige Leucocyten als Nukleoproteindonatoren dienen können (MIESCHER und VORLÄNDER).

Die Annahme, der aktivierende Effekt der Traumatisierung beruhe auf der Freisetzung eines die LE-Zellbildung stimulierenden, spezifischen Faktors, kann durch die aufgezeigten

Versuche mit Filtraten kältegeschädigter Lymphocyten als widerlegt gelten. Ergebnisse von MOFFATT, BARNESS und WEISS, wonach ohne zusätzliche Nukleoproteinquelle durch Inkubation von LE-Plasma mit frischen Leukocyten aus Normalblut die Bildung von LE-Zellen induziert wurde, konnten durch MOYER und FISHER nicht bestätigt werden.

An Hand der sich durch leichte Beeinflußbarkeit der Versuchsbedingungen zum wissenschaftlichen Experiment geradezu anbietenden indirekten Nachweisverfahren wurde es möglich, exakte Untersuchungen über die Bedeutung der Komponente Zeit für den Ablauf des LE-Phänomens anzustellen (LEE). Zu diesem Zweck inkubierte man ein bekannt aktives LE-Plasma über verschiedene Zeitintervalle mit Leukocyten und fertigte während der ersten fünf Minuten jede Minute ein LE-Präparat an. Dabei zeigten sich ab einer Inkubationszeit von zwei Minuten in jedem weiteren Ausstrich LE-Zellen mit einem Häufigkeitsgipfel in der zwanzigsten bis dreißigsten Minute. Des weiteren eignete sich diese Methode ausgezeichnet dazu, die zur LE-Zellbildung führenden, frühen cytologischen Veränderungen in Abhängigkeit von der Zeit zu studieren. So ließen sich successive alle Gradunterschiede der Alteration des Einschlußkörpers vom intakten Zellkern bis zur homogenen Einschlußmasse der LE-Zelle beobachten. Dabei fand die anfangs aufgestellte Arbeitshypothese des zweiphasigen LE-Zellbildungsgeschehens in allen Teilen ihre volle Bestätigung.

Von der Tendenz bestimmt, den LE-Zelltest in seiner Durchführung weiter zu vereinfachen, wurden - ausgehend von den Verfahren mit Knochenmark und später mit peripherem venösen Blut - schließlich neue Teste unter Verwendung von Kapillarblut aus der Fingerbeere empfohlen. Praktische Bedeutung erlangten hiervon jedoch nur zwei indirekte Methoden,und zwar die von SNAPPER und NATHAN sowie eine Modifikation derselben nach LEMPERT und BERLYNE. Dabei wird man zunächst auf einem

Objektträger ein Leukocytenkonzentrat eintrocknen lassen, an Hand dessen dann durch Einwirkung eines Blutstropfens aus der Fingerbeere des Erythematodeskranken das LE-Phänomen ausgelöst wird. Während SNAPPER und NATHAN, deren Verfahren in anderem Zusammenhang noch genau angeführt werden wird, zur Darstellung des Leukocytensubstrates Normalblut verwandten, bedienten sich LEMPERT und Mitarbeiter des Blutes lymphatischer Leukämien. Beide Methoden sollen nach Angabe der Autoren ausgezeichnete Resultate liefern. Empfindlichkeit der Methoden: Eine Einstufung der einzelnen Verfahren nach dem Grad ihrer Empfindlichkeit zu treffen, ist ein sehr problematisches Unternehmen und mag in seinem Ergebnis diesen oder jenen Autor zum Widerspruch aufrufen. Die aus der Literatur zu entnehmenden, bisweilen ziemlich differierenden Angaben lassen darauf schließen, daß bei der Beurteilung der verschiedenen Teste der Erfahrung des Untersuchers mit einer bestimmten Methode große Bedeutung zukommt. Dennoch haben sich in den letzten Jahren einige Fakten klar herauskristallisiert. So zeigten sich die Verfahren mit Verwendung von Antikoagulantien der "clotted blood" Methode deutlich unterlegen (DUBOIS, FREEMAN, HASERICK, LEE, MARMONT, ZIMMER und HARGRAVES). (Abb. 3)

Abb. 3

NUMBER OF POLYMORPHONUCLEARS EXHIBITING CHANGES OF LE CELL PHENOMENON PER 1000 POLYMORPHONUCLEARS COUNTED (ZIMMER)

CASE	TIME/min.	BLOOD	
		HEPARINIZED	CLOTTED
4	30	0	10
8	45	1	5
9	30	1	23
	60	1	40
12	30	4	262
15	30	0	1
	60	0	1
	120	0	32
16	30	0	3
	60	0	5

Wenn die Heparinmethode dennoch bisweilen mit Recht angewandt wird, dann nur deshalb, weil sie die nach der Morphe am schönsten gebildeten LE-Zellen liefert.
Vergleichende Untersuchungen zwischen der Methode nach ZINKHAM und CONLEY und dem "clotting"-Test haben weitgehende Konkordanz bezüglich der Sensibilität zu Tage gefördert.
Die in letzter Zeit immer häufiger angewandte Schüttelmethode nach MARMONT und Mitarbeiter empfiehlt sich nicht nur in ihrer Eigenschaft als Schnelltest, sondern scheint auch nach den Kriterien der Empfindlichkeit über alle anderen Nachweisverfahren zu dominieren.
Von den erwähnten indirekten Methoden soll das Verfahren nach LEMPERT und BERLYNE seinem Vorläufer, dem Ringtest nach SNAPPER und NATHAN, deutlich überlegen sein. Nach der Meinung von INDERBITZIN sind alle indirekten Verfahren wesentlich weniger empfindlich als die direkten. Dies soll darauf zurückzuführen sein, daß nach der Blutentnahme der LE-Faktor teilweise an die Leukocyten gebunden wird, so daß bei geringer Konzentration desselben das hernach gewonnene Patientenserum bzw.- plasma nicht mehr aktiv genug erscheint, um das LE-Phänomen zu induzieren. (BRICHTA und Mitarbeiter).

5.) Serologische Reaktionen

Während über die Morphologie des LE-Zellphänomens in den letzten Jahren klar umrissene Vorstellungen entwickelt worden sind, werden die mit dem Erythematodes disseminatus verknüpften serologischen Fragen in Fachkreisen sowohl in Europa als auch besonders in Amerika weiterhin lebhaft diskutiert. Daß es sich bei dieser Krankheit in immunbiologischer Hinsicht um eine Besonderheit handelt, ist in Anbetracht einer Vielzahl abnormer serologischer Befunde schon frühzeitig festge-

stellt und immer wieder bestätigt worden (DAMESHEK, HOLMAN). Es darf nun als das Verdienst der Morphologie gelten, richtungweisende Impulse für die Aufklärung dieser dem Erythematodes disseminatus zugrunde liegenden serologischen Phänomenen gegeben zu haben.

Am meisten interessierten zunächst natürlich die im Serum Erythematodeskranker aufzufindenden, gegen Leukocyten gerichteten Antikörper, unter ihnen die antinuklären mit dem LE-Faktor an ihrer Spitze. 1959 konnte HASERICK durch Zerlegen des LE-Plasmas in vier Fraktionen mittels der TISELIUS-Apparatur und anschließender Durchführung eines indirekten Zelltest die LE-aktive Serumkomponente ausschließlich in der Gammaglobulinfraktion lokalisieren. Ein gegen diese Fraktion gerichtetes Antihumanglobulinserum beseitigte die LE-Aktivität aus dem Serum, während ein Antimenschengammaglobulinserum diese Eigenschaft nicht besessen haben soll. HASERICK deduzierte hieraus eine immunochemische Sonderstellung für den LE-Faktor. Nachfolgende Untersuchungen haben dies jedoch widerlegt (WILLKENS, KUNKEL). Der LE-Faktor unterscheidet sich weder immunochemisch noch physikalisch von den übrigen Antikörpergammaglobulinen. Dies wurde erhärtet, als es KUNKEL und Mitarbeiter (zitiert nach MIESCHER und VORLÄNDER) mittels eines Ionenaustauschers in Gestalt der Carboxymethylcellulose und nachfolgender Elution mit angeschlossener Zonenelektrophorese gelang, das LE-Serum noch weitgehender zu fraktionieren. Das LE-Gammaglobulin hatte ein Molekulargewicht von 160 000 und zeigt eine einheitliche Sedimentationskonstante von 7 S in der Ultrazentrifuge. Ein bisweilen parallel vorkommendes Makroglobulin vom Typus 19 S wurde als der für die primär chronische Polyarthritis charakteristische ‚sogenannte PCP-Faktor identifiziert (GOODMAN). Untersuchungen der gleichen Fraktionen aus Normalseren führten zu denselben Ergebnissen bezüglich des physicochemischen Verhaltens. LE-Aktivität fand sich dabei jedoch keine (FALLET).

Für die weitere Charakterisierung gilt, daß bei Kälte die Aktivität der LE-Gammaglobuline über Monate konserviert werden kann, während bei Zimmertemperatur der LE-Faktor nur einige Tage haltbar ist. Bis 59 ^{o} ist er hitzeresistent, bei Temperaturen über 65^{o} Celsius verliert er jedoch seine biologische Aktivität(SUKSTA und CONLEY zitiert nach FALLET).
Die erweiterten Kenntnisse über die Natur des LE-Faktors zwangen zu einer partiellen Revision der bis dahin bestehenden Auffassung über den Mechanismus der LE-Zellbildung. Gestützt auf histochemische Studien hatten KLEMPERER und Mitarbeiter sowie LEE und Mitarbeiter angenommen, dass der LE-Faktor eine Depolymerisation der Desoxyribonukleinsäure (DNS) der zur Phagocytose bestimmten Leukocytenkerne bewirke. Dies ist auch im wesentlichen der Inhalt der von KURNICK entwickelten enzymatischen Theorie. Hierzu sei nur gesagt, daß diese Theorie von der "Inhibition des Inhibitors" von Anfang an zu kompliziert erscheint, um als biologisches Prinzip von Bedeutung zu imponieren. So mußten KLEMPERER und Mitarbeiter schließlich auch feststellen, daß sie sich ursprünglich getäuscht hatten, indem nämlich keinerlei Depolymerisation der DNS mit dem Ablauf der LE-Zellbildung verbunden ist. Vielmehr hatten mikroanalytische Untersuchungen gezeigt, daß die Alteration des Leukocytenkerns nicht nur mit der bekannten Volumen- sondern auch mit einer Gewichtszunahme verbunden ist infolge Aufnahme von Protein und Wasser. Nach GOODMAN soll sich dieses mit dem LE-Faktor gleichzusetzende Protein mit der DNS unter Verdrängung des Histons verbinden, wodurch sich das dem entstehenden Einschlußkörper eigene, besondere färberische Verhalten erklären ließe.
Als weitere Konsequenz des Wissens um die Gammaglobulinnatur des LE-Faktors muß die durch CAPELLI und MARMONT (zitiert nach MIESCHER und VORLÄNDER) ausgesprochene Vermutung gelten, das LE-Phänomen sei immunologischer Natur. Diese Theorie wird gestützt durch die von MIESCHER angestellten immunologischen

Studien. Dabei war es ihm gelungen, dem LE-Zellphänomen analoge Nukleolyse- und Phagocytoseerscheinungen mittels antinukleärer Kaninchenseren zu erzeugen. Mit der Feststellung schließlich, daß nach Absorption mit isolierten Kernen von Leukocyten das LE-Serum inaktiviert wird, konnte er den Nachweis erbringen, daß der verantwortliche Serumfaktor tatsächlich spezifisch gegen Kerne gerichtet ist.
Diese Erkenntnis war der Auftakt zu einer Reihe experimenteller Studien zur Identifizierung der antigenen Natur des Kerns und seiner Bestandteile beim Erythematodes disseminatus. Zunächst machte man sich daran, den für den Kern am charakteristischsten Stoff zu isolieren, das Nukleoprotein. Dabei zeigte sich, daß dieser Kernbestandteil allein schon fähig war, die gesamte LE-Aktivität aus dem Patientenserum zu absorbieren. Das aus dem Versuch hervorgehende Nukleoprotein ergab mit vitalen Leukocyten zusammengebracht typische LE-Zellen. Andererseits kann durch Behandlung des Nukleoproteins mit DNase der LE-Faktor wieder freigesetzt werden. Beide Tatsachen sprechen für eine spezifische Absorption des LE-Faktors durch das Nukleoprotein (HOLMAN und DEICHER). Histon, Protamin und Atabrin im Überschuß hemmen die Reaktion des LE-Faktors mit dem Nukleoprotein. Diese Wirkung beruht teilweise auf einer Blockierung des Nukleoproteins und teilweise auf einer Umlagerung des Moleküls durch diese Substanzen.

Es lag nahe, mit den Bausteinen des Nukleoproteins, der DNS und dem Histon, als den nächst kleineren Einheiten zu versuchen, den LE-Faktor zu neutralisieren.
Absorptionsversuche mit rein dargestellter Desoxyribonukleinsäure sowie mit ähnlichen, synthetisierten, langkettigen organischen Säuren an Stelle der DNS verliefen nach Angaben der meisten Autoren erfolglos. Die LE-Aktivität des Serums erfuhr hierdurch keinerlei Veränderung (HOLMAN, DEICHER, SPIEGELBERG).

SELIGMANN hingegen berichtet, daß es ihm gelungen sei, mit DNS aus einigen LE-Seren einen Faktor zu absorbieren, welcher nach Trennung von der DNS das LE-Phänomen auszulösen vermochte. Das zur Absorption verwandte Serum hatte seine Aktivität allerdings weitgehend erhalten. KUNKEL und Mitarbeiter konnten bei gleicher Versuchsanordnung diese Ergebnisse nicht bestätigen und nahmen deshalb an, daß das von obigem Autor verwandte DNS-Präparat nicht ganz frei von Protein war. Vielleicht ist auch eine bisweilen bei Antigen-Antikörperreaktionen anzutreffende, unspezifische Mitpräzipitation "cross reaction" für die "falsch positiven" Ergebnisse verantwortlich (DEICHER, HOLMAN). Auch KLEIN, HIJMANS und SCHUIT berichten über eine scheinbare Inaktivierung des LE-Serums infolge Absorption mit DNS. Offenbar beruhte hier die aufgetretene Hemmung des LE-Phänomens auf einer die Phagocytose behindernden Viskositätszunahme im Reaktionsgemisch nach Zugabe der DNS. "Die Reaktion des LE-Faktors mit der DNS unterblieb nämlich", wenn die Inkubationszeit im LE-Zelltest verlängert wurde, so daß genügend Zeit für den verzögerten Ablauf der Phagocytose gegeben war. DNS alleine ist also nicht fähig, den LE-Faktor zu absorbieren.

Die Rolle des Histons als wesentliche Komponente für die Reaktion des LE-Faktors mit dem Nukleoprotein zu beweisen, gelang auf elegante Weise HOLBOROW und WEIR. Die Autoren untersuchten unreife und reife Spermazellen, die sie mit LE-Serum inkubiert hatten, mittels der Fluoreszenzantikörpermethode. Gewebskerne und unreife Samenzellen (Spermatogonien und Spermatocyten) fluoreszierten nach der Behandlung im Gegensatz zu den reifen Spermazellen, die den LE-Faktor also nicht absorbiert hatten. Dies erklärt sich nach VENDRELY (zitiert nach den Verff.)dadurch, daß beim Reifungsprozeß der Spermien das zunächst vorliegende Histon in ein Protamin übergeht. Den reifen Spermien fehlt also der für die Reaktion des LE-Gammaglobulins mit dem Nukleoprotein essentielle Faktor, das Histon.

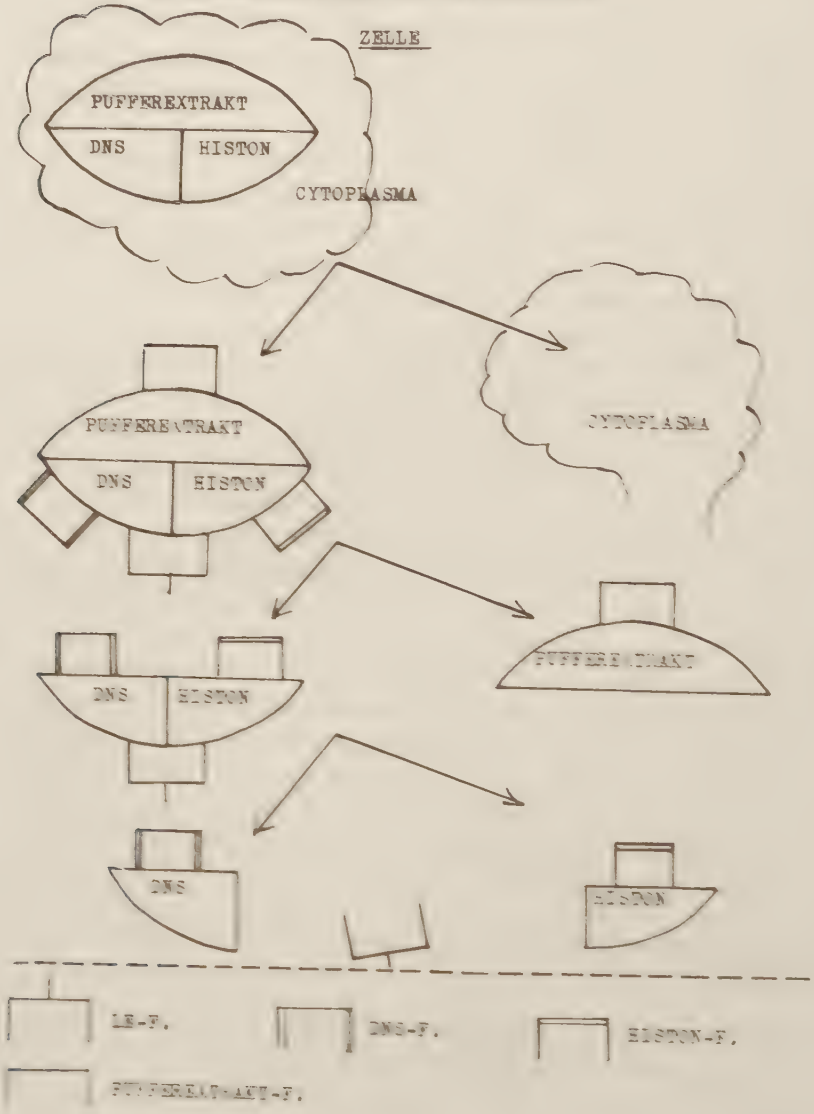
Absorptionsversuche nur mit Histon nach vorangegangener DNase-Behandlung des Nukleoproteins verliefen jedoch negativ. Histon alleine vermag den LE-Faktor nicht zu binden (KLEIN, SCHUIT, HIJMANS u.a.), auch nicht zusammen mit isolierter DNS. Ja selbst in vitro synthetisierte DNS-Nukleohistone sind nicht in der Lage, die spezielle Funktion des natürlichen Nukleoproteins vollständig zu übernehmen.
Dieser eigentümliche Sachverhalt veranlaßte zu mannigfaltigen Spekulationen über den Angriffspunkt des LE-Faktors. So wurde u.a. vorübergehend postuliert, der LE-Faktor müsse aus mindestens zwei gegen die Bausteine des Nukleoproteins gerichteten Komponenten bestehen. Hierfür ergaben sich jedoch keine Anhaltspunkte in der Folgezeit. KUNKEL und MIESCHER nehmen deshalb heute an, daß der Angriffspunkt des LE-Faktors an der Kopplungsstelle zwischen DNS und Histon zu suchen ist. Für das Zustandekommen der Reaktion mit dem LE-Gammaglobulin scheint die bei der natürlichen biologischen Synthese entstandene spezifische Konfiguration des Nukleoproteinmoleküls von großer Bedeutung zu sein (HOLMAN, DEICHER).
Neben diesen zunächst natürlich im Vordergrund stehenden, unmittelbar mit dem LE-Phänomen verknüpften Studien zur Ermittlung des antigenen Substrates des LE-Faktors, wurden weiter eine Reihe herkömmlicher serologischer Untersuchungsmethoden auf das LE-Serum angewandt. Dies führte zur Entdeckung dreier antinukleärer Serumfaktoren neben dem LE-Faktor gerichtet gegen:

1. DNS (KUNKEL, MIESCHER und STRÄSSLE, POLLI, CALEDA und CEPELLINI, SELIGMANN).
2. Histon (KUNKEL).
3. Phosphatpufferextrakt aus Kernen (KUNKEL, HOLLMANN und DEICHER).

Wenn man von den noch ziemlich wenig erforschten cytoplasmatischen Antikörpern einmal absieht, dann ergibt sich für den Erythematodes disseminatus folgendes Antikörperschema nach DEICHER (Abb. 4).

Abb. 4

Antinukleäre Antikörper (DEICHER)



Angesichts dieser serologischen Befunde war man zunächst der Ansicht, daß alle diese gegen Kerne und deren Bestandteile gerichteten Einzelaktivitäten in toto den LE-Faktor darstellten. Bei Überprüfung verschiedener Seren ließ sich allerdings keine konstante Beziehung zwischen dem Ausfall der Seroreaktionen und dem LE-Test erkennen; so gab es z.B. Seren mit positiven Seroreaktionen und negativem LE-Zelltest.
Obgleich diese serologisch nachgewiesenen Antikörper gegen DNS und Histon - der gegen das Pufferextrakt gerichtete Faktor ist noch relativ unerforscht, da noch sehr wenig Klarheit über das antigene Substrat besteht - nicht ursächlich am Zustandekommen des LE-Phänomens beteiligt sind, vermögen sie dennoch maßgeblich auf die LE-Zellbildung Einfluß zu nehmen. Dies zeigen die von SPIEGELBERG angestellten Absorptionsuntersuchungen mit aktiven LE-Seren:

1. Absorption mit DNS: Die phagocytierten Kerne zeigen eine grobe, schollige Struktur, während bei den Kontrollpräparaten das phagocytierte Kernmaterial eine rauchige, homogene Masse darstellt. Hinsichtlich Quellung und Verlust der Basophilie der Einschlußmasse besteht kein Unterschied zur normalen LE-Zelle.

2. Absorption mit Histon: Im Gegensatz zur typisch ausdifferenzierten LE-Zelle haben die Kerne ihre Basophilie weitgehend erhalten und weisen eine körnelige Struktur auf.

Die gegen DNS und Histon gerichteten Serumfaktoren wirken also modifizierend auf die morphologische Ausgestaltung der LE-Zellen ein. Dies erklärt eventuell auch die von Patient zu Patient bisweilen beobachteten individuellen Unterschiede in der Morphe der LE-Zelle.

Den von verschiedenen Untersuchern durchgeführten Absorptionsstudien mit DNS-Präparaten humanen, tierischen und bakteriellen Ursprungs, ist zu entnehmen, daß die gegen DNS gerichteten Antikörper keinerlei Artspezifität aufweisen (SELIGMANN, HOLMAN, DEICHER, SPIEGELBERG, FRIOU). Dies gilt auch für den LE-Faktor, wie aus folgenden Angaben von SPIEGELBERG eindeutig hervorgeht: (Abb. 5)

Abb. 5

Versuche zur Aufklärung der Spezies- Spezifität des LE-Faktors

		Substratleukocyten von:			
		Mensch	Hund	Kaninchen	Meerschweinchen
Phagocyten von:	Mensch	+++	++	++	++
	Hund	+++	+++	+++	+++
	Kaninchen	+	+	+	+
	Meerschweinchen	+++	+++	+++	+++

+++: 20-30 % der Leukocyten haben LE-Zellen gebildet
++: 10-20 % der Leukocyten haben LE-Zellen gebildet
+: 5-10 % der Leukocyten haben LE-Zellen gebildet

Wenn man von der Reaktion zwischen Substratleukocyten und Phagocyten humanen Ursprungs einmal absieht, so zeigen diese Untersuchungen, daß neben der Irrelevanz der Substratherkunft die LE-Zellausbeute mit Phagocyten verschiedener Spezies

allein auf das den jeweils verwandten Phagocyten innewohnende, unterschiedliche Phagocytosevermögen zurückzuführen ist.

Es wurde immer wieder die Frage aufgeworfen, ob die aufgezeigten antinukleären Faktoren auch tatsächlich echte Antikörper darstellen. Zwei Tatsachen widersprechen der Auffassung von der Antikörpernatur. Zum einen ist es das eben erörterte Fehlen jeglicher Speziesspezifität. Abschwächend sei hierzu jedoch gesagt, daß auch Antikörper gegen Pneumokokkenpolysaccharide eine sehr breite Kohlenhydrat-Reaktivität aufweisen (HEIDELBERGER u.a. zitiert nach HOLMAN und DEICHER), und daß ebenso Antikörper gegen Hirn- und Hodengewebe keine Species-Spezifität zeigen. Das zweite, wesentlich gravierendere Argument gegen das Vorliegen einer immunologischen Reaktion basiert auf der enormen, im Falle der DNS sogar unüberwindliche Schwierigkeit, im Tierversuch durch Immunisierung mit nukleären Bestandteilen analoge Faktoren zu erzeugen.
Die eigentliche Gammaglobulinnatur dieser Faktoren jedoch, die Möglichkeit ihres Nachweises durch verschiedene standard-immunologische Verfahren sowie das dabei zutage getretene, in nichts sich von gewöhnlichen Antikörpern unterscheidende Verhalten, spricht für ihre Antikörpereigenschaft. Da sie außerdem gegen körpereigene Substanzen gerichtet sind, hat man sich nun heute allgemein der von CAPELLI und MIESCHER (zitiert nach FALLET) zuerst geäußerten Ansicht angeschlossen, daß es sich hierbei um sogenannte Autoantikörper handelt.

Gemäß des von EHRLICH entwickelten, geradezu als Dogma geltenden Begriffes des "horror autotoxicus", hatte man die Möglichkeit einer Autoimmunisierung lange Zeit hindurch vollständig negiert. Diese Meinung geriet erstmals ins Wanken, als DONATH und LANDSTEINER der Nachweis sogenannter Autohämolysine bei der Kältehämoglobinurie gelang (1904). Seitdem sind eine ganze Reihe weiterer Autoantikörper aufgefun-

den worden (hämolytische Anämie, idiopathische Agranulocytose, idiopathische Thrombopenie, Kälteagglutinationskrankheit, Glomerulonephritis), so daß an der Existenz der Immunerkrankungen oder Autoaggressionskrankheiten prinzipiell keine Zweifel mehr bestehen.

Bezüglich der Genese dieser Autoantikörper jedoch divergieren die Meinungen. Einesteils wird angenommen, daß die abnorme Reaktivität des Organismus bedingt ist durch eine substantielle Umwandlung der körpereigenen Zellen bzw. ihrer Bestandteile. Für diese zur Autoantigenität führende Alteration werden vielfach Haptene in Gestalt von Medikamenten, Viren, bakteriellen Toxinen und Paraproteinen angeschuldigt (HOLLEY, MOESCHLIN). Sie sollen sich mit den betreffenden körpereigenen Substanzen zusammenlagern, wodurch letztere sozusagen ihre Erkennungszeichen für das antikörperbildende System verlieren. Im Falle der antinukleären Antikörper hieße dies, daß jeder Kernbestandteil einzeln eine solche Veränderung durchgemacht haben müßte. Es ist dies jedoch nur wenig wahrscheinlich, und so tendieren viele Autoren dahin, den kausalen Prozeß für die Bildung multipler Autoantikörper in einer tiefgreifenden Störung des synthetisierenden Systems zu sehen, einem Vorgang, der zum Verlust der immunologischen Toleranz geführt hat. An Hand der Literatur kann im Augenblick noch nicht eindeutig geklärt werden, ob sich diese unkontrollierte Antikörperbildung auch auf körperfremde antigene Substanzen erstreckt (MUSCHEL, SELIGMANN).

Welche Bedeutung für den Ablauf des Krankheitsgeschehens kommt nun den antinukleären Antikörpern beim Erythematodes disseminatus eigentlich zu? Es liegt nahe, diese Faktoren in ursächlichen Zusammenhang mit der Pathogenese des Erythematodes disseminatus zu bringen, d.h. sie direkt für die Gewebsschädigunen verantwortlich zu machen. Hierfür spricht in der Tat der Nachweis derselben im Zusammenhang mit den sogenannten "hämatoxilin bodies", dem histologischen Pendant zur LE-Zelle.

Andere fundamentale Erkenntnisse scheinen diese Theorie wiederum zu widerlegen:

1. Die Faktoren sind nicht in der Lage, in lebende Zellen einzudringen (FALLET).

2. Die Krankheit kann durch Transfusion nicht übertragen werden (BENCZE und Mitarbeiter).

3. Es ist unmöglich, im Tierversuch durch antinukleäre Immunisierung die Krankheitssymptome des Erythematodes disseminatus hervorzurufen (DUBOIS, KATZ).

4. Neugeborene, die diesen Faktor diaplacentar aufgenommen haben, zeigen zwar vorübergehend ein positives LE-Zellphänomen, zu pathologischen Manifestationen hingegen kommt es nicht (BERLYNE, SHORT und VICKERS, DEN OUDSTEN, LOGHEM und DORFMEIJER).

5. Es besteht kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser Faktoren und dem Krankheitsverlauf (ARMAS-CRUZ, ASHERSON).

Abschließend muß gesagt werden, daß auf die Frage nach der Pathogenität der antinukleären Faktoren heute noch keine wissenschaftlich gesicherte Antwort gegeben werden kann. Unabhängig von den Überlegungen bezüglich Wesen, Genese und Pathogenität, wurden in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen angestellt, Wert und Bedeutung der antinukleären Faktoren für die Diagnostik des Erythematodes disseminatus zu ergründen. Die dabei angewandten immunologischen Verfahren lassen sich unter allgemeinen Aspekten in drei verschiedene Kathegorien einteilen:

1. Methoden, die es erlauben, die Reaktion zwischen LE-Gammaglobulin und isolierten Kernen bzw. Nukleoprotein in Gestalt des Anhaftens der Antikörper an der Oberfläche des antigenen Substrats direkt zu veranschaulichen. So der Antiglobulinkonsumptionstest (AGKT) und die Verfahren mit fluoreszierenden bzw. mit radioaktiv markierten Antikörpern.

2. Hierbei handelt es sich um herkömmliche immunologische Praktiken, basierend auf dem Prinzip der Antigen- Antikörper-Reaktion wie z.B. die Komplementbindungsreaktion, und die passive cutane Anaphylaxie.

3. Schließlich noch Techniken der sogenannten passiven Agglutination. Immunologisch zunächst indifferente Träger werden durch Beladen mit Antigenen sensibilisiert und gehen mit den entsprechenden Antikörpern des LE-Serums eine makroskopisch wahrnehmbare Agglutinationsreaktion ein.

SELIGMANN hat die für das jeweilige antigene Substrat zur DISKUSSION stehenden Nachweisverfahren schematisch zusammengefaßt: (Abb. 6)

Abb. 6

Détection de facteurs anti-nucléaires (modifiziert)

	Noyaux	Nucléo-prot.	DNS	Histone	Autres const. cell
Consommation d' antiglobuline	+	o	o	o	o
Anticorps fluorescents	+	+	o	o	o
Anticorps J 131	+	+	o	o	o
Précipitation en milieu liquide ou gélifié	o	o	+	o	o
Fixation de complém.	+	+	+	+	+
Anaphylaxie cutanée passive	o	o	+	o	o
Agglutination passive de Hematies	o	+	+	o	o
Latex	o	+	o	o	o
Bentonite	o	o	+	o	o

Die Bewertung der diagnostischen Verwendbarkeit der einzelnen Verfahren für die Praxis kann nach folgenden Kriterien erfolgen:

1. Durchführbarkeit mit oder ohne besondere technische Mittel

2. Interpretationsmöglichkeiten der Versuchsergebnisse

3. Spezifität für den Erythematodes disseminatus und Empfindlichkeit

Zu den ersten beiden Punkten ist zu sagen, daß die Auswertung der Ergebnisse meist keine Schwierigkeiten bereitet, die Durchführung jedoch von wenigen Ausnahmen abgesehen, ein spezialisiertes Labor mit entsprechend geschulten Kräften erforderlich macht. Letzlich ausschlaggebend für die Beurteilung ist somit die Frage der Spezifität und Empfindlichkeit.

Die Reaktion gereinigter DNS mit LE-Seren besitzt eindeutig die höchste Spezifität für den Erythematodes disseminatus. Zu ihrem großen Nachteil ist sie jedoch durch eine zu geringe Empfindlichkeit belastet. Folglich versagt der Test häufig in Remissionsphasen und ebenso bei Patienten, die unter dem Einfluß einer spezifischen Therapie stehen, selbst dann, wenn sich noch keine klinisch objektivierbare Besserung eingestellt hat, und das LE-Phänomen unverändert positiv ist. Die Methoden der Wahl sind die Komplementbindungsreaktion (CEPELLINI, POLLI, CELEDA; HIJMANS, SCHUIT; ROBBINS, HOLMAN, DEICHER und KUNKEL) und die Passive Hämagglutination (JOKINEN, MÄKITALO. MIESCHER und STRÄSSLE). Der Vergleich der beiden Techniken hat gezeigt, daß die Komplement-Bindungs-Reaktion hochgradige Spezifität bei stark herabgesetzter Empfindlichkeit aufweist. In jüngster Zeit ist der Betonit-Flockungstest mehr

in den Vordergrund gerückt. Er scheint ausreichende Empfindlichkeit zu besitzen und soll bei positivem Ausfall vorzüglich geeignet sein, den Erythematodes disseminatus gegenüber der primär chronischen Polyarthritis abzugrenzen (BOZICEVICH, NASOU; KAXHOE, NASOU; BOZICEVICH). Das Präzipitationsverfahren (DEICHER, HOLMAN und KUNKEL; FRIOU) und die passive kutane Anaphylaxie (DEICHER, HOLMAN, KUNKEL und OVARY) sind mehr von theoretischem Interesse. Sie dienten zur Aufklärung der Antikörpernatur des gegen DNS gerichteten Serumfaktors.

Die Reaktion mit ganzen Kernen steht der soeben geschilderten geradezu diametral gegenüber. Sie weist nämlich bei stark eingeschränkter Spezifität maximale Empfindlichkeit auf. Im einzelnen handelt es sich um den Antiglobulinkonsumptionstest (AGKT) (MIESCHER) und die Fluoreszenzantikörpermethode (ALEXANDER, DUTHIE; FRIOU; FRIOU, FINCH, DETRE; HOLBOROW, WEIR, JONSON). Es sind dies die beiden empfindlichsten Reaktionen zur Erfassung antinukleärer Faktoren (DÖRNER, ENDERLIN, SPIEGELBERG und MIESCHER), sie zeigen jedoch eine beträchtliche Anzahl positiver Ergebnisse bei verschiedenen Erkrankungen (Kollagenosen, Leukämien, Schilddrüsenaffektionen und Tumoren) und ergeben bisweilen sogar positive Ausfälle mit Normalseren (1-4 % nach SELIGMANN). Hier muß eingeräumt werden, daß es an Hand des Titers dennoch möglich ist, eine gewisse Differenzierung zu treffen, da beim Erythematodes disseminatus der Titer ungleich höher liegt als bei besagten Erkrankungen mit "falsch positivem" Reaktionsausfall. In diesem Zusammenhang dürfte der von FRIOU entwickelten Methode mit markierten Antikörpern besondere Bedeutung zukommen, da sie es erlaubt, gerade die quantitativen Verhältnisse leicht zu erfassen.

Verglichen mit den für DNS bzw. für isolierte Kerne dargestellten Grenzsituationen bezüglich Spezifität und Empfindlichkeit nimmt die Reaktion mit Nukleoprotein eine Mittelstellung

ein. Der gegen dieses Substrat gerichtete Serumfaktor ist bekannterweise mit dem LE-Faktor identifiziert worden, so daß die mit Nukleoprotein erzielten serologischen Ergebnisse mehr oder weniger mit denen des LE-Zelltestes konform gehen. Als immunologische Methoden kommen praktisch in Frage die Komplement-Bindungs-Reaktion (HIJMANNS, SCHUIT; ROBBINS, HOLMAN, DEICHER, KUNKEL; SCALETTAR, MARCUS, SIMONTON, MUSCHEL; SELIGMANN) und das Fluoreszenzantikörperverfahren (HOLMAN, KUNKEL; FRIOU). Die passive Agglutination von sensibilisierten Schafblutkörperchen ist weniger empfindlich und nur von wissenschaftlichem Interesse (BURKARD).

CHRISTIAN, MENDEZ-BRYAN und LARSON haben einen Latex-Agglutinations-Test entwickelt, bei welchem in Abwandlung des FII-Latex-Fixations-Tests(SINGER und PLOTZ) Polystyren-Latexpartikel mit aus Kalbsthymus gewonnenem Nukleoprotein beladen und unter bestimmten Bedingungen längere Zeit der Einwirkung von LE-Seren ausgesetzt werden. Nach den Angaben der Inauguratoren dieses Verfahrens soll es noch empfindlicher sein als der LE-Zelltest und mit primär chronischen Polyarthritis- Seren, keine positiven Ergebnisse zeigen. Im Schrifttum fanden sich hierzu keine Stellungnahmen.

Den bisweilen nachweisbaren, mit Histon reagierenden Antikörpern kommt keinerlei diagnostische Bedeutung zu, ebenso den gegen das Phosphatpufferextrakt aus Kernen gerichteten Faktoren.

Abschließend sei mit SELIGMANN gesagt, daß bei der Durchführung der serologischen Diagnostik in erster Annäherung am besten ein mit ganzen Kernen arbeitendes Verfahren angewandt wird. Zur weiteren Eingrenzung positiver Befunde kann dann vorzüglich der sehr viel spezifischere Nachweis der gegen DNS gerichteten Autoantikörper im Patientenserum dienen. Prinzipiell solle man sich niemals mit einer einzigen Seroreaktion begnügen.

Der Vollständigkeit wegen sollen neben den antinukleären Reaktionen in aller Kürze einige weitere Versuche zur Laboratoriumsdiagnostik des Erythematodes disseminatus erwähnt werden:

1. Para-Toluolsulfonsäure-Test nach JONES und THOMPSON. Der Test ließ jedoch entgegen den Angaben der Autoren die Spezifität für ein bestimmtes Krankheitsbild vermissen (ANDERS; GEYER, WEWALKA; WILKINSON; BÖTTIGER; SYLVESTER u.a.).

2. Leukocyten-Agglutinations-Inhibitions-Test (LAI) nach LEE. Die Reaktion soll eine nützliche Ergänzung des LE-Zelltests darstellen. Gewisse Nachteile bestünden in "falsch positiven" Ergebnissen und geringer Empfindlichkeit.

3. Leukocyten-Redox-Aktivitäts-Bestimmung nach COOPER. Der Test kann nach den vom Autor vorgelegten Ergebnissen als wertvolle Hilfe dienen.

4. Serum-Komplementspiegel-Bestimmung nach LANGE, WASSERMANN und SLOBODY. Stark erniedrigte Serum-Komplementwerte finden sich manchmal beim Erythematodes disseminatus und könnten als diagnostischer Hinweis gelten.

Auf breiter Basis angelegte Untersuchungen zur objektiven Beurteilung der aufgezeigten Verfahren liegen in der Literatur mit Ausnahme des Para-Toluolsulfonsäure-Tests nicht vor.

6. LE-Latex-Test

In dem Bestreben, die diagnostischen Möglichkeiten für den Erythematodes disseminatus weiter auszubauen und durch Ver-

einfachung der Methodik und Elimination von Fehlerquellen zuverlässigere Ergebnisse zu erlangen, wurde in amerikanischen Laboratorien Hyland-Laboratories (Los Angeles) ein neuartiges Verfahren entwickelt. Es handelt sich dabei um einen simplen Serotest zum Nachweis antinukleärer Antikörper in Gestalt einer Agglutinationsreaktion, basierend auf einer spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion, die durch Polystyren-Latexpartikel makroskopisch wahrnehmbar gemacht wird.
Diese Idee wurde erstmals verifiziert zum Nachweis des Rheumafaktors durch SINGER und PLOTZ (1956) in Gestalt des sogenannten Latex-Fixations- bzw. Gammaglobulin-Tests. Ausgehend von der Erkenntnis, daß der Rheumafaktor ganz allgemein mit Gammaglobulinen zu reagieren vermag, wenn eine bestimmte Teilchengröße gegeben ist, ersetzen die Autoren die in dem bis dahin dominierenden Waaler-Rose-Test als Träger funktionierenden Blutkörperchen durch künstliche Polymere, wie Latex-Teilchen von 3 bis 5 my Größe, welche mit menschlichen FII-Gammaglobulinen beladen sind. Für Routineuntersuchungen wurde der noch einfachere Latex-Tropfen-Test eingeführt, der mit dem gleichen Reagens, jedoch mit anderer Teilchengröße bzw. Globulinkonzentrationen arbeitet (REPLOH und OTTE).
Der für den Erythematodes neu entwickelte Schnelltest unterscheidet sich vom Latex-Rheumatest nach SINGER und PLOTZ lediglich darin, daß nicht menschliches Gammaglobulin (Fraktion II nach COHN),sondern aus tierischem Gewebe isoliertes DNS-Nukleoprotein zur Sensibilisierung der immunologisch indifferenten Trägermoleküle verwandt wird.
Auf demselben Prinzip beruht auch der schon länger praktizierte Latex-Fixationstest nach CHRISTIAN, MENDEZ-BRYAN, LARSON. Die wesentliche Neuerung besteht darin, daß es dem amerikanischen Forscherkreis gelungen ist, die bis dahin sehr schwierig zu handhabende, als Reagens dienende, instabile Polystyren-Nukleoprotein Suspension in eine beständigere Form überzuführen. Sie versetzten das Reagens mit 0,1 %

Natrium-Bicarbonat und konnten es so bei Temperaturen zwischen 2° und 10° Celsius über längere Zeit aufbewahren. Damit war der jedem Latex-Fixationstest obligatorisch vorausgehende aufwendige Prozeß der Herstellung des Reagens überflüssig geworden. Dabei mußten nämlich die nach SINGER und PLOTZ in wässeriger Suspension dargestellten Polystyren-Latexpartikel unter Einhaltung bestimmter Konzentrationsverhältnisse und unter Verwendung von Puffern durch Inkubieren und mehrmaliges Zentrifugieren mit Nukleoprotein beladen werden, welches seinerseits zuvor vermittels einer einmolaren Kochsalzlösung aus Kalbsthymus extrahiert und zur Reinigung mehrmals repräzipitiert worden war.
Dieser komplizierte Vorgang wurde also ausgeschaltet, und man ging noch einen Schritt weiter, indem man auch den Durchführungsmodus des erwähnten, zugrunde liegenden Latex-Fixationsverfahrens ganz wesentlich vereinfachte, so daß sich schließlich ein neuer, unkomplizierter Schnelltest ergab. Der Fortschritt in der Methodik ist eklatant.
Zusammen mit den erforderlichen Utensilien, Kapillarpipetten, positiven und negativen Kontrollseren und eigens angefertigten Obejektträgern, wird das Polystyren-Latex-Nukleoprotein-Reagens in Mengen von wenigen ml als optimaler Schnelltest für die Praxis kommerziell vertrieben.
Die Hersteller sprechen dem Verfahren hochgradige diagnostische Zuverlässigkeit zu.
Im Schrifttum hat diese Form des LE-Tests bisher keine besondere Beachtung gefunden.

B) Eigene Untersuchungen

1.) Zielsetzung

Es soll deshalb Ziel dieser Arbeit sein, an Hand eines größeren Patientengutes durch vergleichende Untersuchungen

mit Hilfe bekannter, herkömmlicher LE-Zelltestverfahren eine Aussage zu treffen über die Verwendbarkeit des neuen Latex-Schnelltests für die Diagnostik des Erythematodes disseminatus.

2.) Methodik

a) Schüttelmethode nach MARMONT und Mitarbeiter.

Man bringt 3 bis 5 ccm Venenblut in geeignete, kurze Glasröhrchen oder Fläschchen mit glattem Boden, die pro ccm Blut 2 - 3 Glasperlen enthalten. Das Gefäß wird anschließend hermetisch verschlossen und 5 Minuten bis zur vollständigen Defibrinierung mit der Hand geschüttelt. Dann gibt man das Gefäß in einen Schüttelapparat, wo es während 20 Minuten weitergeschüttelt wird. Ist der von MARMONT angegebene Schüttelapparat nicht verfügbar, (Apparat nach KAHN) so können auch ähnliche Konstruktionen verwandt werden, die geeignet sind, die Glasperlen ausreichend in Bewegung zu halten. Wir haben vergleichsweise einen Magnetrührer in das Schüttelgefäß eingebracht und damit die gleichen Ergebnisse erzielt wie mit dem Schüttelapparat. Das so vorbehandelte Blut wird alsdann zur Trennung von den Glasperlen und den Fibrinkoagula durch Gaze filtriert und anschließend in einem Hämatokritröhrchen bei 1500 bis 2000 Umdrehungen in der Minute 10 Minuten zentrifugiert. Die sich bildende Leukocytenanreicherung in Gestalt einer grauweißen Zellschicht an der Grenze zwischen Serum und Erythrocyten (buffy coat) wird nach Abheben des überstehenden Serums vorsichtig abpipettiert, auf Objektträgern ausgestrichen und wie ein Blutbild weiterbehandelt. Bei der Auswertung prüft man die beiden Ränder eines Präparates unter dem Mikroskop mit kleiner Vergrößerung. Die typischen Stellen werden dann zur weiteren Differenzierung mit Ölimmersion untersucht.

b) Two-hour-clot-Test nach ZIMMER, HARGRAVES, MAGATH, WINKLE und HENNING.

10 ccm venöses Patientenblut werden unter sterilen Bedingungen in ein Röhrchen gebracht (15 mm/125 mm) und über mindestens zwei Stunden bei 37° Celsius aufbewahrt. Dann gießt man das Serum weg, löst den Blutkuchen von der Glaswand und passiert ihn durch ein feinmaschiges Sieb aus Draht,(Teesieb) wodurch das Blutkoagulum in eine homogene Flüssigkeit verwandelt wird. Anschließend gibt man die Serum-Zellmischung in ein Hämatokritröhrchen und zentrifugiert bei 2000 Umdrehungen in der Minute 5 Minuten. Nachdem das Serum bis zur Leukocytenschicht abpipettiert worden ist, fertigt man vom "buffy coat" mittels einer Pipette oder Öse Ausstriche an. Die Weiterbehandlung erfolgt wie bereits unter a) beschrieben.

c) Ringtest nach SNAPPER und NATHAN.

1. Vorbereitung des Substrats

Von einem Gummischlauch mit einem Durchmesser von 0,5 cm werden kleine Ringe von 0,2 cm Höhe abgeschnitten (Bunsenbrenner). Diese Ringe legt man auf einen gereinigten Objektträger und gibt in das Lumen 1 bis 2 Tropfen Blut aus dem Finger oder dem Ohr eines Gesunden. Der Objektträger wird dann vorsichtig in einer Petrischale untergebracht, deren Boden mit einem feuchten Filterpapier ausgelegt ist. Das Ganze wird eine Stunde lang bei 37° Celsius inkubiert. Schließlich entnimmt man dem Objektträger der Petrischale und entfernt den Gummiring. Der Objektträger wird dann in Schrägstellung getrocknet. Das Innere des Gummirings auf dem Objektträger stellt nun eine Anreicherung von weißen Blutzellen dar, welche aus dem mit dem Ring entfernten Gerinnsel

ausgewandert sind. Das Präparat kann vor dem Trocknen noch mit Serum oder Kochsalzlösung gespült werden.

2. Durchführung des Tests

Ein Deckglas (22 mm im Quadrat) und von der Dicke Nr. 2 wird in zwei Teile zerbrochen. Die Hälften legt man anschließend in einem Abstand von etwa 3 cm auf den Objektträger. Nun wird ein Tropfen Blut aus dem Finger oder dem Ohr des Erythemadodeskranken dergestalt im Zentrum eines langen Deckglases (24/50 mm) angebracht, daß man das Deckglas vorsichtig mit dem Tropfen in Berührung bringt. Der so aufgehängte Blutstropfen wird mit der Anreicherung weißer Zellen auf dem Objektträger in Berührung gebracht, indem man die Enden des langen Deckglases auf die zuvor bereiteten kleinen Deckglasstücke legt. (Deckgläser der Dicke Nr. 1 sollten dabei nicht verwendet werden, da sie keinen genügenden Abstand zwischen Blutstropfen und Leukocytenanreicherung gewähren). Nun wird das Präparat in eine feuchte Petrischale gebracht und ein bis zwei Stunden im Brutschrank bei 37° Celsius aufbewahrt. Dann entfernt man das Deckglas vorsichtig. Dabei bleibt normalerweise das Gerinnsel am Deckglas haften und wird somit mühelos vom Objektträger entfernt. Ist dies nicht der Fall, dann muß das Gerinnsel mittels eines scharfen Deckglassplitters vom Objektträger abgehoben werden. Dabei soll das Gerinnsel möglichst nicht zerstört werden, um eine Verunreinigung des Präparates durch rote Zellen zu verhindern. Eventuell auf dem Präparat verbliebenes Serum muß entfernt werden. Das Präparat wird anschliessend getrocknet und gefärbt. Der Bereich, in welchem ehemals das Gerinnsel anhaftet, wird nach LE-Zellen durchforscht.

d) LE-Latex-Nukleoprotein-Test

Vor jedem Gebrauch ist das Latex-Nukleoprotein-Reagens gut

aufzuschütteln. Sodann wird mittels einer der beigefügten Kapillarpipetten ein Tropfen des zu testenden Patientenserums in eines der drei auf dem Spezial-Objektträger markierten Ovale (ungefähr 20/40 mm) gegeben. Man fügt dann einen Tropfen Latex-Nukleoprotein-Reagens hinzu, vermischt beides gründlich mittels eines Holzstäbchens und verteilt es gleichmäßig über die gesamte Oberfläche des Ovals. Das Reaktionsgemisch wird nun auf dem Objektträger durch vorsichtiges Kippen über Längs- und Querachse ständig hin- und herbewegt. Bei positiver Reaktion tritt die makroskopisch sichtbare Agglutination innerhalb von zwei Minuten ein. Es wird empfohlen, insbesondere während der Einarbeitungszeit Vergleichskontrollen mit positiven und negativen Kontrollseren durchzuführen.

3.) Kasuistik

Die Untersuchungen erstrecken sich über eine Zahl von 51 Patienten:

a) 15 davon dürfen als klinisch gesicherte Fälle von Erythematodes disseminatus gelten.

Fall 1: Frau B.B. geb. 1921

1940 Lymphdrüsentuberkulose. Sonst nie ernstlich krank gewesen. November 1959 grippaler Infekt mit Bindehautentzündung und Entwicklung eines Gesichtsausschlags. Hohes Fieber, stechende Schmerzen beim Atmen. Klinikaufnahme, in schlechtem Allgemeinzustand mit dem Bild eines schweren septischen Zustandes: generalisierte Lymphknotenschwellung, papulöses Gesichtsexanthem, entzündliche Rötung der Nasen- und Rachenschleimhäute, remittierendes Fieber (max. 40°C.), normochrome Anämie, Leukopenie (2200). Urin: Eiweiß, Leuko, Ery, hyaline und granulierte Zylinder. BSG: 124/128. EKG: linksseitige Myocardschädigung.- Schlagartige Besserung nach hohen Dosen von Prednisolon.
März 1960 erneut remittierendes Fieber, jetzt auch rheumatische Gelenkbeschwerden. BSG: stark beschleunigt. LE-Zellen

nachgewiesen. (Erhaltungsdosis: 8 mg Urbason/die)
März 1962 psychomotorische Unruhe, Brechreiz, Gelenkbeschwerden, schmetterlingsförmiges Erythem mit Schwellung im Gesicht. Hypoproteinämie, Hypergammaglobulinämie (21 rel.%). LE-Zellen nachgewiesen.
November 1962 geringe Rötung im Gesicht, leichte Schwellung der Fingergelenke. Beschwerden nehmen zu, sobald das Urbason nicht regelmäßig eingenommen wird.

Fall 2: Frl. B.E. geb. 1943

1949 Otitis media. 1953 erstmals rheumatische Beschwerden mit Beteiligung des rechten Hand- und Sprunggelenks. Seit 1954 jährlich Anginen.
Mai 1959 Krankenhausaufenthalt wegen idiopathischer thrombocytopenischer Purpura: BSG: 117/120. 700 Thrombocyten/cmm. Hypergammaglobulinämie. WaR.Ø Coombs.Ø
August 1959 erneuter Krankenhausaufenthalt: Fieber, Gelenkbeschwerden. BSG: stark erhöht. Hypergammaglobulinämie. Coombs. + LE-Zellen nachgewiesen.
Winter 1960/61 akute Polyarthritis rheumatica. Fieber. BSG: 117/134.
März 1962 Recidiv des rheumatischen Fiebers: schmerzhafte Rötung, Schwellung der Fingergelenke, Ruhedyspnoe. BSG: 115/138, ASR + CRP + Waaler-Rose + EKG: Zeichen einer Myocardschädigung. Hypochrome Anämie. Hypalbuminämie. Hypergammaglobulinämie (42 %). Thrombocytopenie (67000). Röntgen-Thorax: Residuen einer durchgemachten Pleuritis rechts. LE-Zellen nachgewiesen.
Besserung nach Urbasonstoß.
Herbst 1962 generalisierte schmerzhafte Schwellungen der Gelenke. Reduzierter Allgemeinzustand.
Dezember 1962 Klinikaufnahme: Patient ist benommen und nicht ansprechbar. Sprache verwaschen. Haut feucht und livide verfärbt. Fühlt sich kalt an. Parästesien im rechten Bein. Schmerzhafte Schwellung der Fingergelenke. Beginnender Parkinsonismus. Fieber, Cyanose, Ruhedyspnoe, Nykturie. BSG: 154/165. Hypochrome Anämie. ASR + Hyperglobulinämie (Gamma: 31 rel. %). LE-Zellen nachgewiesen.

Fall 3: Herr E.K. geb. 1935

Als Kind häufig Anginen. 1955 diffuse, stark schmerzhafte Schwellung an Knie und Knöchel links. 1957 Schwellung beider Kniegelenke und Schmerzen im Nierenlager.
Oktober 1959 Klinikeinweisung: Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Rücken und in den Gelenken. Nackensteifigkeit und in den Gelenken starke Beschwerden. Haut leicht gerötet, trägt linsengroße, etwas erhabene Efflorescenzen. Kniegelenke geschwollen und druckdolent. Fieber (39^{0}C.) BSG: 112/118. Hypochrome Anämie. Urin: Eiweiß, massen-

haft Erythrocyten. Hypergammaglobulinämie 29 rel. %. Rest-N: 48 mg %. Alpha-2 Globuline 13 %. CRP ++ ASR: 25E/ccm Serum. LE-Zellen nachgewiesen. Besserung nach Prednisolon. Erhaltungsdosis: 1,5 Tabl./die.
September 1962: Keine Hautveränderungen. Bisweilen Gelenkbeschwerden, besonders im Hüftgelenk rechts. LE-Zellen nachgewiesen.

Fall 4: Herr G.A. geb. 1902

Als Kind häufig Anginen, zuletzt 1934. Im Anschluß daran Kniegelenkentzündung rechts. 1955 Muskelrheuma. Seit 1957 Gelenkschwellungen und ständig Schmerzen.
1958 stationäre Behandlung unter dem Bilde einer primär chronischen Polyarthritis (Arm-,Hand-, Finger-, und Kniegelenke).
Juli 1961 abermals Klinikeinweisung: schmerzhafte Gelenkschwellung. Erythem im Gesicht, am Halsansatz und an den oberen Partien von Brust und Rücken. Hohes Fieber. BSG beschleunigt. Leukopenie und Linksverschiebung. LE-Zellen nachgewiesen. Erhaltungsdosis: 2 Decortin/die.
März 1962 erneute Hospitalisierung: zunehmendes Erythem im Gesicht. Gelenkbeschwerden. BSG: 30/50, Temperatur unauffällig. Blutbild normal. Serumlabilitätsproben pathologisch verändert. EKG: Herzmuskelschaden. Röntgen-Thorax: Infiltrate in Ober- und Mittelgeschoß rechts. LE-Zellen nachgewiesen.
September 1962 stark ausgeprägtes Erythem im Gesicht. Schmerzen im Schultergürtel. Herzbeschwerden. Periphere Durchblutungsstörungen. Neigung zu Gewichtszunahme. LE-Zellen nachgewiesen.

Fall 5: Herr H.R. geb. 1941

1955 Tonsillektomie. Nie ernstlich krank gewesen.
November 1960 Patient mit dem Bild eines kutanen Erythematodes mit Lokalisation im Gesicht, am Rumpf, an Fingern und Füßen. In die Klinik aufgenommen. Gelenkbeschwerden. BSG: 13/41, Lymphocytose (44 %). Monocytose (10 %). Hypergammaglobulinämie (25,4 rel. %). Urin o.B. Serumlabilitätsproben im Bereich der Norm. Röntgen: o.B. EKG: linksventrikuläre Störung der Erregungsrückbildung. Histologie: kutaner Erythematodes des Gesichts und des behaarten Kopfes.
Im Frühjahr 1961 wiederum rote Flecken und multiple Papeln zunächst im Gesicht, dann auch in der Schultergegend und am behaarten Kopf. Teilweise kleinfleckiger Haarausfall. Gelenkbeschwerden und Müdigkeit.
Juli 1961 stationäre Behandlung. Allgemeinzustand verschlechtert. Fieber, Conjunktivitis. BSG: 13/40 Lymphocytose. Blutbild und Elektrophorese normal. EKG: cf. oben. Serumlabilitätsproben o.B. LE-Zellen nachgewiesen. Erhaltungsdosis: 2 Urbason/die.
Herbst 1962 starke Gelenkbeschwerden und Abgeschlagenheit.

Schmerzen in den Ellbogengelenken, hauptsächlich morgens. Keine Schwellung. Urinsediment: vereinzelt Leukocyten und Erythrocyten. Bisweilen Temperaturen. LE-Zellen nachgewiesen.

Fall 6: Frau H.E. geb. 1924

1942 akuter Gelenkrheumatismus. 1946 Recidiv mit Herzbeteiligung, Pleuritis exsudativa beiderseits. Tonsillektomie. 1955 Muskelrheuma, Appendektomie, Adnexitis, Cystitis.
Januar 1961 Aufnahme in stationäre Behandlung: Patient nimmt seit Jahren wegen nervöser Störungen Phenothiazin-Präparate. Fühlt sich müde und schwach. Gelegentlich Erbrechen. Seit Sommer 1960 Auftreten punktförmiger und flächenhafter Blutungen an Haut und Mundschleimhaut. Menses verlängert. Bei Klinikeintritt im Gesicht, in der Mundhöhle, am Gesäß und an den Extremitäten zahlreiche punktförmige Blutungen. Daneben auch Ekchymosen und Sugillationen. Systolikum über allen Ostien, Diastolikum mit p.m. über der Pulmonalis. Cor linksverbreitert. BSG: 70/76, Thrombocyten: 26000. Blutungszeit:40 Minuten Gerinnungszeit: 12 Minuten und 30 Sekunden. Rumpel-Leede + Coombs Ø. Urin: o.B. Leber: o.B. Magen: Anacidität. LE-Zellen nachgewiesen. Nach Besserung ambulante Urbason Medikation: 2 Tabletten/die.
Oktober 1962 massives Erythem der Gesichtshaut. Heftige Gelenkschmerzen, Fieber. Patient vorübergehend hospitalisiert. LE-Zellen nachgewiesen.

Fall 7: Frau L.G. geb. 1893

1949 Lungen- und Rippenfellentzündung. Sonst nie ernstlich krank gewesen.
Juni 1949 bläschenförmiger Hautausschlag im Bereich von Gesicht, Hals und Extremitäten. Brennen und starker Juckreiz. Dezember 1949 toxisches Erythema exsudativum miltiforme ähnliches Arzneimittelexanthem (Aspirin?, Quecksilber?). BSG: 50/76 Hb: 74 % Erythrocyten: 3,2 Mill., Leukocyten 4200, Urin: Eiweiß.
Juli 1956 plötzlich zahlreiche brennende rote Herde am ganzen Körper, besonders im Gesicht, an den Unterarmen und an den Händen. Blasenbildung. Starke Schwellung des Gesichts. Subfebrile Temperatur. BSG: 60/80, Anämie.
Dezember 1957 akutes, generalisiertes urtikarielles Ekzem unklarer Genese. Haut rötlich livide verfärbt. In den zentralen Partien der Herde Telangiektasien, Schuppung, papulöse Efflo-reszenzen. Herde nahezu symmetrisch verteilt. BSG: 95/120, Hypergammaglobulinämie 22,4 rel. %, Alpha-2-Globuline 14,1 %.
Oktober 1962 Patient äußert keine Beschwerden. LE-Zellen nachgewiesen.

Fall 8: Herr L.K. geb. 1898

Als Kind wiederholt Anginen durchgemacht. Jugendliche Ober-

feld-Tbc konnte ausgeheilt werden.
Seit April 1960 Leibschmerzen und Obstipation. Im Juli scharf begrenzter, rötlicher Herd hinter dem Ohr, der immer größer wird.
Juni 1961 Hospitalisierung in stark reduziertem Allgemeinzustand. Gesicht typisch schmetterlingsförmig befallen. Die Herde zeigen weißliche, filamentöse Schuppung. Juckreiz. Temperaturen bei 39° Celsius. BSG: 65/90. Blutbild unauffällig. Urin: Eiweiß, reichlich Erythrocyten, Leukocyten hyaline Zylinder, Hypergammaglobulinämie (36 rel. %). LE-Zellen nachweisbar.
Bei einer Erhaltungsdosis von 2,5 Tabletten/die fühlt sich der Patient "im ganzen recht gut". Rötung und diffuse Schwellung im Gesicht bestehen fort. LE-Zellen nachgewiesen.

Fall 9: Frau L.E. geb. 1921

1949 nervöse Erschöpfung.
1952 tetanische Anfälle im Anschluß an eine Entbindung.
1960 Herzschwäche.
Seit 1960 recidivierende Thrombophlebitiden an beiden Unterschenkeln, Lungenembolie und Lungeninfarkt.
Januar 1961 akuter Gelenkrheumatismus im Anschluß an einen grippalen Infekt.
Februar 1962 Thrombose im linken Unterschenkel. Pleuropneumonie mit hohen, antibiotikaresistenten Temperaturen. Starke Senkungsbeschleunigung, Myalgie, Neuralgie, Osteochondrose der Halswirbelsäule.
August 1962 hochfieberhafte Pleuritis mit Neuralgien. BSG: 110/130. LE-Zellen nachgewiesen.
November 1962 Patientin wieder hospitalisiert. Schwindelgefühl, Unsicherheit beim Gehen, Flimmern vor den Augen. Kann Kopf nicht aufrecht halten. Fällt angeblich leicht nach links. Wiederholt anfallsweise Ruhedyspnoe. Paraestesien der linken Körperhälfte. BSG: 9/11, Blutbild: normal Hypoproteinämie, Hypergammaglobulinämie. Urin: o.B. EKG: o.B., EEG: dysrhythmisch, linksseitig reduziert. Röntgen-Thorax: lateraler Pleurawinkel rechts verschlossen. Zwerchfell rechts nur ein QF atemverschieblich. LE-Zellen nachgewiesen.

Fall 10: Frl. P.I. geb. 1939

Wiederholt Anginen; in deren Gefolge schubweise Gelenkbeschwerden. Seit 1960 arbeitsunfähig wegen Gelenkrheumatismus.
Im März 1960 Klinikeinweisung: remittierendes Fieber. Tonsillitis, Conjunktivitis. Schwellung im Gesicht und im Bereich der Fingerknöchel. Auf der Stirn, den Wangen und dem Nasenrücken rötliche Flecken in Gestalt linsengroßer, gering infiltrierter, leicht erhabener, dunkelroter Bezirke, die geringe Schuppung aufweisen. Kein Juckreiz. BSG: 45/65. Blutbild im Bereich der Norm. Hypoproteinämie, Hypergamma-

globulinämie. EKG: linksventrikuläre Störung der Erregungsrückbildung. LE-Zellen nachgewiesen.
November 1962 keine Steroid-Medikation mehr. Nur noch geringe rheumatische Beschwerden. Keine Hauterscheinungen. LE-Zellen nachgewiesen.

Fall 11: Frau R.E. geb. 1920

1958 erstmals Rötung im Gesicht und Haarausfall. Verschlechterung nach Höhensonne.
Bei der Klinikaufnahme im Juni 1959 Gesicht und Hals stark gerötet und geschwollen, mit Schuppen bedeckt. Handinnenfläche fleckig gerötet. Haarausfall. BSG: beschleunigt. Hypochrome Anämie. Hypergammaglobulinämie. LE-Zellen nachgewiesen.
Rasche Rückbildung nach Corticosteroiden.
Im Herbst erneute Hautaffektionen. Außerdem Gelenkbeschwerden und Beinödeme.
Juni 1960 BSG: 46/73 Hypoproteinämie. Hypergammaglobulinämie 33 rel. %. Urin: Eiweiß. EKG: leichte Störung der Erregungsrückbildung. LE-Zellen nachgewiesen.
Juni 1961 erneute Exacerbation der Hauterscheinungen. Stark reduzierter Allgemeinzustand. Hohes Fieber (39,4° Celsius). BSG: stark beschleunigt. Massive Anämie. Leukopenie(2400). Urin: Erythrocyten, Rest-N: 47,6 mg %. LE-Zellen nachgewiesen.
Herbst 1962 relativ guter Allgemeinzustand. Gesicht gerötet, bisweilen Gelenkbeschwerden. Erhaltungsdosis: 2 Tabletten Urbason/die. LE-Zellen nachgewiesen.

Fall 12: Frau S.U. geb. 1929

Mit 10 Jahren erstmals rheumatische Erscheinungen in den Finger- und Kniegelenken. Später Adnexitis, Tonsillitis und Zahnextraktionen.
1957/58 Exacerbation des Rheumas unter Einbeziehung von Schultergürtel-und -rücken.
Schwellung im Gesicht, zusammen mit generalisierten rheumatischen Beschwerden.
Juli 1960 Klinikaufnahme mit hochfieberhaften, typhösen Erscheinungen. Trotz Abklingen der enteritischen Beschwerden weiterhin schweres Krankheitsbild mit subferilen Temperaturen und diffusen allgemeinen Organmanifestationen: fleckige Veränderung der Gesichtshaut. Generalisierte rheumatische Beschwerden. Veränderungen an Hand- und Fingergelenken. Drüsenschwellungen, Paresen, Muskelatrophien, Gefäßkrisen im Sinne eines Raynaud'schen Syndroms. Hepato- und Splenomegalie. Hämorrhagische Nieren- und Harnwegsinfektion. Cor: Systolikum mit p.m. über dem Erb'schen Punkt. BSG: 50/90. Mäßige Leukocyten, Linksverschiebung. Hypergammaglobulinämie. Röntgen: Polyarthritische Skelettveränderungen. LE-Zellen nachgewiesen.

Herbst 1962 leichte Durchblutungsstörungen in den Fingern. Exacerbation des schmerzhaften Gelenkgeschehens. Dauermedikation: 1,5 Tablette/die Urbason. LE-Zellen nachgewiesen.

Fall 13: Frau S.E. geb. 1892

1922 Arthritis in beiden Kniegelenken. Seit 1950 Herzschwäche. 1959 Phlebitis.
Mai 1960 ekzematöse Veränderungen, die in ein suberythrodermatisches Zustandsbild übergingen. Schmerzen in den Hüftgelenken und im Schultergürtel. Schluckbeschwerden. Erheblicher Gewichtsverlust. BSG: 50/78. Mäßige Anämie. Serumeisenspiegel:58 Gamma %. Seroreaktionen negativ. Hypalbuminämie (38 rel.%). Hypergammaglobulinämie (26,2 rel.). EKG: geringe Störung der Erregungsrückbildung. Histologie: Hyper-(Alpha-2-12,5 rel. %.) Stellenweise Parakeratose der Epidermis.
November 1960 wiederum Klinikaufnahme: Haut gerötet, glänzend mit lamellärer Schuppung. Ödematöse Schwellung der oberen Extremitäten. BSG: 44/74. Hb: 74 %, Ery: 3,4 Mill., Leuko: 5200. Kreatinin im Urin: 39,75 mg %.
Juli 1961 Klinikaufnahme: Gesicht, Hals, Hände, Oberarme und Unterschenkel großlamellös schuppend, blaurot, derb und geschwollen. Die übrige Haut auffallend trocken, zart schuppend und fleckig braun pigmentiert. Starker Juckreiz und Brennen. Parästhesien in den Fingerspitzen. BSG: 64/86.
November 1962 Exacerbation des Krankheitsgeschehens. Oberbauchbeschwerden, Verdacht auf Hepatitis. Probepunktion ergab typische, partielle fettige Degeneration von Leberzellen. LE-Zellen nachgewiesen.

Fall 14: Frau S.B. geb. 1922

Als Kind häufig Anginen. Mittelohrvereiterung. Zeitweise nervöse Magenbeschwerden.
Seit 1935 Erythematodes im Gesicht, später auch Herde an Unterschenkeln und Oberarmen in Gestalt von linsen- bis erbsengroßen, leicht erhabenen Knoten. Schmetterlingsförmige Anordnung im Gesicht. Knoten flachen zentral ab, breiten sich mit wallförmigem Rand nach der Peripherie zu aus.
1956 im Anschluß an eine Penicillinspritze erstmals Gelenkbeschwerden, sprunghaft mal an Hand-, mal an Fuß-, oder Kniegelenken. Rippenfellentzündung. Magenbeschwerden. Stenokardische Beschwerden. Fieber 38° C.
August 1960 Klinikaufnahme: BSG: 47/75. Hypochrome Anämie. Leukocyten: 1700, Hypergammaglobulinämie (24,7 rel%). Röntgen-Thorax: basalpleuritischer Zustand. Seroreaktionen negativ. LE-Zellen nachgewiesen.
Frühjahr 1960 Grippe, Rippenfellentzündung, remittierendes Fieber, Klinikaufnahme. Im Bereich der Nasenspitze etwas bräunlich verfärbte Hyperkeratose. An Fingern und Händen stecknadelkopf- bis linsengroße rote Flecken. Schmerzhafte

Schwellung der Fingergelenke. BSG: 30/50. Anämie. Leuko: 2400. Hypergammaglobulinämie. Urin: geringe Opaleszenz. LE-Zellen nachgewiesen.
Herbst 1962 Gesicht gerötet. Patient gibt keine Gelenkbeschwerden an. Blutbild normal. LE-Zellen nachgewiesen. Erhaltungsdosis 4 Tabletten Urbason/die.

Fall 15: Frau W.E. geb. 1906

Seit 1945 Fieberschübe und Gelenkbeschwerden, vorwiegend in den Schultergelenken.
Klinikaufnahme im November 1960. BSG: 75/109. Temperatur normal. Hypochrome Anämie. Leuko: 4700. Hypergammaglobulinämie (23 rel %). ASR und CRP stark positiv. Hepato- und Splenogemalie. Röntgen-Thorax: mehrere indurative Herde in beiden Lungenflügeln.
Dezember 1960 Schnupfen. Eitriger Ausfluß aus beiden Nasenlöchern. Schwellung der Haut im Gesicht. BSG: 53/81. Hypochrome Anämie. Linksverschiebung. LE-Zellen nachgewiesen.
Mai 1961 Fieberschübe bis 40 °C. BSG: 117/140. Rötliches Erythem im Gesicht. Sinusitis. Röntgen-Thorax: Lungeninfiltrate. Leberpunktion: typische, mittelstarke Verfettung der Leber. LE-Zellen nachgewiesen. Patientin beschwerdenfrei bei einer Erhaltungsdosis von 8 mg Urbason/die.

b) 16 weitere Patienten wurden ausgewählt, da sie Krankheitsbilder boten, die mit dem Erythematodes disseminatus klinisch und zum Teil auch pathomorphologisch eng verwandt sind, so daß sie häufig in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden müssen und dabei bisweilen nicht unerhebliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten.
Die im einzelnen erhobenen Befunde wurden in einem Schema zusammengefaßt (cf. Abb. 7) und ihrer Häufigkeit nach prozentual ausgewertet. Dabei zeigte sich, daß bezüglich der Leitsymptome weitgehende Übereinstimmung besteht mit den entsprechenden Angaben von SIEGENTHALER und HEGGLIN (cf. Abb.1). Differenzen hinsichtlich einiger weniger Erscheinungen dürfen als Ausdruck der großen Variabilität in der Symptomatologie dieser Erkrankung gelten.

Abb. 7

Allgemeine und spezielle Symptome der Patienten aus Gruppe a

Fall:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Häufigk. %
Allgemeinzust. reduziert	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	93 %
Fieber	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	93 %
BSG erhöht	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100 %
Gamma-Glob. erhöht	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	93 %
Anämie	+	+	+	+	+		+				+		+		+	53 %
Leukopenie	+			+			+				+			+		33 %
Haut	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	93 %
Gelenke	+	+	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	87 %
Herz	+	+		+	+	+	+		+	+	+	+	+	+		80 %
Niere	+		+		+		+	+			+	+		+		53 %
Mukosa	+				+	+				+				+	+	40 %
Serosa	+	+				+	+		+					+		40 %
ZNS	+	+	+			+			+				+			40 %
Muskulatur				+		+			+			+	+			33 %
Gefäße				+			+		+			+	+			33 %
Leber				+								+	+		+	27 %
Lunge				+				+							+	20 %
Lymphknoten	+											+				13 %
Knochen									+			+				13 %

Es sind dies im einzelnen:

6 Fälle von primär chronischer Polyarthritis
6 Fälle von Dermatomyositis
2 Fälle von Sklerodermie
1 Fall von WEGNER'scher Granulomatose
5 Fälle von Erythematodes discoides

c) 20 Patienten, deren Erscheinungen in keinerlei Beziehung zur Symptomatologie des Erythematodes disseminatus standen, dienten bei den vergleichenden Untersuchungen als Kontrollpersonen.

4.) Ergebnisse

Alle 15 in der Gruppe a angeführten, klinisch mit großer Sicherheit diagnostizierten Fälle von disseminiertem Erythematodes ergaben mit mindestens einem der angewandten herkömmlichen LE-Zelltestverfahren einen eindeutigen LE-Zellbefund. Der LE-Latex-Test hingegen zeigte lediglich bei zwei dieser Patienten einen positiven Reaktionsausfall. Die im einzelnen vorliegenden Verhältnisse lassen sich der Abb.8 entnehmen.

Abb. 8

Untersuchungsergebnisse der Gruppe a

Fall	MARMONT	CLOTTING	SNAPPER-NATHAN	LE-Latex
1)	++	+		!)
2)	++++	++	+	+
3)	+			!)
4)	++			!)
5)	+++	+		!)
6)	+++	+		!)
7)	+++	++		
8)	+			!)
9)	+			
10)	+			
11)	+			!)
12)	+++	++		!)
13)	+++	++		!)
14)	++++	++	+	+ !)
15)	+			

Die LE-Zellbefunde wurden quantitativ ausgewertet:
+: 2-5 LE-Zellen/1000 neutrophile Granulocyten
++: 6-20 LE-Zellen/1000 neutrophile Granulocyten
+++: 21-100 LE-Zellen/1000 neutrophile Granulocyten
++++: über 100 LE-Zellen/1000 neutrophile Granulocyten
!): Die unter Corticosteroid-Medikation stehenden Patienten

wurden besonders gekennzeichnet. Die jeweils dazugehörigen Krankheitszustände sind der Kasuistik zu entnehmen.
Wenn man diese Ergebnisse einander gegenüberstellt und man sich in Anbetracht des in den hiesigen Kliniken doch relativ seltenen Auftretens der Erkrankung auch bei den kleinen Zahlen zu einer prozentualen Auswertung entschließt, so ergeben sich die in Abb. 9 und 10 zusammengestellten Werte.

Abb. 9

Absolute Empfindlichkeit der einzelnen LE-Teste

Methode	Empfindlichkeit (%)
MARMONT	100
CLOTTING	53,3
SNAPPER-NATHAN	13,3
LE-Latex	13,3

Abb. 10

Relative Empfindlichkeit des LE-Latex-Tests bezüglich der LE-Zellteste

Empfindlichkeit (%)	LE-Zelltest
13,3	MARMONT
25	CLOTTING
100	SNAPPER-NATHAN

Die Kontrollpersonen der Gruppe c zeigten weder einen positiven LE-Zell- noch einen positiven LE-Latex-Test.
Die unter b aus Gründen der Differentialdiagnose angeführten Patienten ergaben ebenfalls einen negativen LE-Latex-Test.

Auch die LE-Zellen ließen sich nicht nachweisen. Bei der sorgfältigen Durchmusterung der Praparate fanden sich jedoch wiederholt LE-zellähnliche Elemente wie A- und Tart-Zellen. Ebenfalls waren vermehrt sogenannte Verdauungsvakuolen nachweisbar.

Abbildung 11

Untersuchungsergebnisse der Gruppen b und c

Fälle	LE-Zellteste	LE-Latex-Test
Gruppe b (16 Patienten)	-	-
Gruppe c (20 Patienten)	-	-

In Abbildung 12 werden nochmals die die beiden Fälle mit positivem LE-Latex-Test auszeichnenden Charakteristika zusammengefaßt.

Abbildung 12

Patienten mit positivem LE-Latex-Test

Fall	Corticosteroid-Med.	Krankheitszustand	MARMONT
2	-	akut	++++
14	+	Remission	++++

Die Ergebnisse mit der Marmont'schen Schüttelmethode bzw. dem LE-Latex-Test haben wir anhand des χ^2 - oder Pearson'schen Testes einer statistischen Auswertung unterzogen. Es handelt sich dabei um einen Vergleich der Beob-

achtungszahlen m einer Reihe oder einzelner Werte mit den theoretischen Werten m'.

$$\chi^2 = \sum \frac{(m - m')^2}{m}$$

Verteilung der Beobachtungszahlen m:

	Marmont	Latex
LE	15	2
Kontrolle	0	0

Es lassen sich folgende Kontingenztabellen aufstellen:

Marmont	tatsächlicher Wert m	theoretischer Wert m'	(m-m')	$(m-m')^2$	$\frac{(m-m')^2}{m}$
LE	15	8,5	6,5	42,25	4,75
Kontrolle	0	0	0	0	0

Latex	tatsächlicher Wert m	theoretischer Wert m'	(m-m')	$(m-m')^2$	$\frac{(m-m')^2}{m}$
LE	2	8,5	-6,5	42,25	4,75
Kontrolle	0	0	0	0	0

$$\chi^2 \approx 9{,}5$$

Berechnung der Freiheitsgrade n:

k = Anzahl der Reihenglieder

e = Anzahl der Gruppen

$(k-1) \cdot (e-1) = n$ für $n = 1$

$(2-1) \cdot (2-1) = 1$

$\chi^2_{0,01} = 6,635$ (laut Tabelle)

$\chi^2_{0,05} = 3,841$

Bei dem von uns ermittelten Wert von $\chi^2 \approx 9,5$ besteht demnach eine Wahrscheinlichkeit von weniger als 1 % dafür, daß sich die Ergebnisse der beiden Methoden nur zufällig unterscheiden. Es liegt folglich ein Unterschied wesentlicher Natur zwischen beiden Verfahren vor.

5. Diskussion

Wenn wir den Versuch unternehmen, eine gültige Aussage zu treffen über die diagnostische Verwertbarkeit des LE-Latex-Testes an Hand eines Vergleichs mit den in verschiedenen LE-Zelltestverfahren erhobenen LE-Zellbefunden, so drängt sich sofort die Frage auf, ob die LE-Zelle überhaupt Kriterium einer solchen Untersuchung sein darf. Wir müssen uns also zunächst mit dem Problem der Spezifität der LE-Zelle für den Erythematodes disseminatus befassen.

Die Tatsache, daß alle 15 in dieser Arbeit angeführten Erythematodeskranken mit wenigstens einem der Zellteste einen positiven LE-Zellbefund erbrachten, soll keinesfalls dahingehend ausgelegt werden, daß die LE-Zellen absolut in allen Fällen von Erythematodes disseminatus aufzufinden sind. Vielmehr haben wir schon primär eine gewisse Selektion getroffen, indem wir auf Grund unserer speziellen Fragestellung nur solche Patienten in die Untersuchung einbezogen haben, die neben der typischen klinischen

Symptomatologie auch einen positiven Zelltest ergeben hatten. Nach den der Literatur zu entnehmenden Angaben kann mit einem Auffinden von LE-Zellen in 60 bis 100 % der Fälle gerechnet werden. Diese eindrucksvolle Streubreite - erfahrene Autoren geben durchschnittlich Werte zwischen 80 und 85 % an - läßt deutlich werden, welche Rolle hier die subjektive Wertung spielt. Solange es nämlich keinen zuverlässigen Test gibt, die Diagnose zu erhärten, ist es allein dem Ermessen des Klinikers überlassen, ob er einen Patienten ohne positiven LE-Zellbefund als zum Erythematodes disseminatus gehörig erachtet oder nicht. Hinzu kommt als weiterer Unsicherheitsfaktor, daß ein negativer Befund nicht immer den Nachweis von LE-Zellen auch tatsächlich ausschließt. Steht doch, wie unsere eigenen Ergebnisse zeigen, die Zellausbeute in direkter Abhängigkeit zur Leistungsfähigkeit des angewandten Testes und wird nicht zuletzt auch beeinflußt durch Übung und Erfahrung des Untersuchers. Daß es allerdings wirklich Fälle von disseminiertem Erythematodes gibt, die ohne nachweisbares LE-Zellphänomen verliefen, konnte an Hand autoptischer Befunde eindeutig belegt werden (ARMASCRUZ). Dabei handelt es sich wohl entweder um ein primäres Fehlen des LE-Faktors, oder aber es lagen Umstände vor, die das LE-Phänomen sekundär nicht haben zustandekommen lassen (FOMIJNE, SOEREN).

Sogenannte falsch positive LE-Zellbefunde, darunter versteht man das Auffinden von LE-Zellen bei anderen Erkrankungen als beim Erythematodes disseminatus, konnten wir im Rahmen unserer Untersuchungen weder bei den Patienten der Gruppe b noch bei den Kontrollpersonen erheben (Abb. 10). Dennoch müssen wir zur Klärung der Spezifität der LE-Zelle auch auf dieses Thema eingehen, welches schon seit mehr als 10 Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Kontroversen ist.

Während die Entdecker des LE-Phänomens von dessen absoluter Spezifität überzeugt waren, meldeten in der Folge-

zeit viele Forscher ernsthafte Bedenken an, nachdem es ihnen ihrer Ansicht nach gelungen war, LE-Zellen außer beim Erythematodes disseminatus unter verschiedensten anderen Bedingungen nachzuweisen. So wurde über LE-Zellbefunde berichtet bei allergischen Reaktionen gegen Penicillin (WALSH und ZIMMERMANN; MIESCHER) und Sulfonamide (SCHEIFFARTH) sowie nach längerer Verabreichung von Hydralazinen (WEISS und SWIFT; SIGUIER) und Hydantoinen (RUPPLI, BARNES und Mitarbeiter, LINDQUIST). LE-Zellen wurden außerdem gefunden bei perniziöser Anämie, cutanem Erythematodes und Dermatitis herpetiformis (HARVEY und Mitarbeiter; BERMAN und Mitarbeiter), bei hämolytischer Anämie und Miliartuberkulose (LEE und Mitarbeiter), bei multiplem Myelom (MONTGOMERY undMC CREIGHT) bei Amyloidose bei Sklerodermie (MILLER und HORGAN; VACHTENHEIM und SMID) bei Dermatomyositis (MIESCHER), bei Periarteritis nodosa (OGRYZLO), bei Hepatitis (HELLER; OGRYZLO). Zahlreiche Mitteilungen über ein positives LE-Zell-Phänomen liegen vor für die primär chronische Polyarthritis (GSELL und MIESCHER; HALL und BARDAWIL; BEICKERT und GEIDEL; OGRYZLO; HIJMANS und Mitarbeiter). Die Angaben über die Häufigkeit bewegen sich zwischen 2 und 27 %. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich ohne Zweifel um das sogenannte Pseudo-LE-Phänomen (KURNICK) d. h., es besteht entweder nur eine morphologische Ähnlichkeit mit der echten LE-Zelle, während sich der Einschlußkörper chemisch unterscheidet, wie das z. B. für die Amyloidose zutrifft, oder aber die beobachtete Zelle unterscheidet sich weder morphologisch noch chemisch von der echten LE-Zelle. Sie weist dann jedoch eine völlig andere Genese auf in Gestalt einer simplen monophasischen Nukleophagocytose.

Es ist das besondere Verdienst von HELLER und ZIMMERMANN, diese bis dahin unbestimmten nukleophagocytotischen Phänomene genau differenziert zu haben. Die von den Autoren getroffene Einteilung unterscheidet drei charakteristische Zelltypen:

PSEUDO-LE-PHÄNOMEN

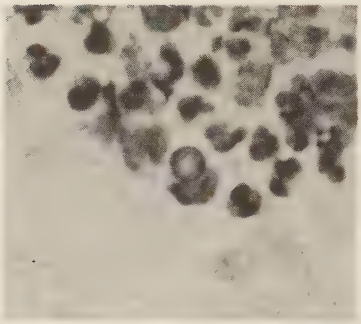


Bild 7: TART-ZELLE

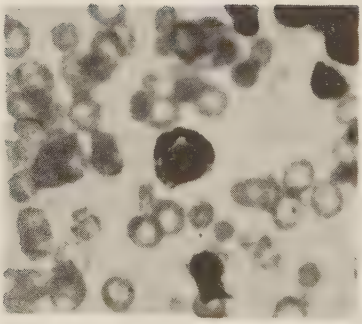


Bild 8: A-ZELLE

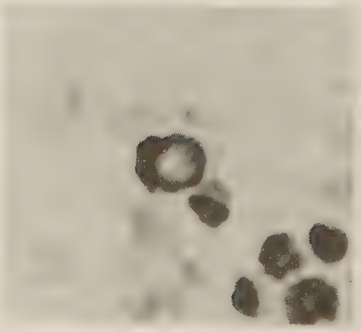


Bild 9: B-ZELLE

1. Tart-Zelle: Ein Monocyt als Phagocyt enthält einen sekundären Einschlußkern. Diese Zelle wurde erstmals von HARGRAVES bei einem Patienten namens TART nachgewiesen (cf. Bild 7).

2. A-Zelle: Es ist dies ein phagocytierender neutrophiler Granulocyt, der sich mit einem kleinen, dicht strukturierten Sekundärkern beladen hat. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um einen kleinen Lymphocytenkern.
(cf. Bild 8).

3. B-Zelle: Sie geht aus der A-Zelle hervor durch intrazelluläre Lyse des Sekundärkerns. Der Primärkern ist randständig und abgeflacht. Die Chromatinstruktur des phagocytierten Kerns wird jedoch nicht vollständig homogenisiert. Als wesentliches Charakteristikum besitzt der Einschlußkörper der B-Zelle einen deutlich basophilen Rand. Freie Kernkörper und Rosettenformationen finden sich beim Pseudo-LE-Phänomen nicht (cf.Bild 9).

Unter strenger Beachtung dieser Maßstäbe kommt dem LE-Phänomen hohe Spezifität für den Erythematodes disseminatus zu und man rechnet im wesentlichen nur noch in drei Fällen mit der Möglichkeit sogenannter falsch positiver LE-Zellbefunde:
beim Hydralazin-Syndrom, bei bestimmten Leberaffektionen und bei der primär chronischen Polyarthritis (SELIGMAN). Retrospektiv kann gesagt werden, daß das LE-Phänomen für die Diagnostik des Erythematodes disseminatus und somit auch für unsere Fragestellung ein signifikantes Kriterium

darstellt.

Dies trifft jedoch nur dann zu, wenn ein leistungsfähiger Zelltest angewandt wird. Wir haben drei im Schrifttum als empfindlich dargestellte Verfahren verglichen. Dabei hat sich die Schüttelmethode nach MARMONT als absolut überlegen erwiesen. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen von MARMONT und GRIMMER überein. Die CLOTTING-Methode erbrachte nur in 53 % der Fälle LE-Zellen, was etwa den Angaben in der Literatur entspricht. Das mit dem Ring-Test nach SNAPPER und NATHAN erzielte Resultat von nur 13,3 % ist völlig unbefriedigend (cf. Abb. 9).
Es scheint also, daß die MARMONT'sche Schüttelmethode das zur Zeit am besten geeignete Verfahren zum Nachweis von LE-Zellen darstellt. (Die Auswertung der LE-Zellpräparate erfolgte strikt nach den für das LE- bzw. Pseudo-LE-Phänomen entwickelten Richtlinien).
Was erwarten wir nun hinsichtlich der Spezifität der Reaktion vom LE-Latex-Test?
Wie beim Zustandekommen des LE-Phänomens handelt es sich auch hier um eine Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen DNS-Nukleoprotein und den entsprechenden antinuklearen Serumfaktoren:

1. Anti-DNS-Nukleoprotein
2. Anti-DNS
3. Anti-Histon

Unter den gegen DNS-Nukleoprotein gerichteten Antikörpern ist gegenwärtig der LE-Faktor infolge der serologischen Studien über die Entstehung der LE-Zelle der bekannteste. Er dürfte maßgeblich am Zustandekommen des LE-Latex-Testes beteiligt sein, da neben ihm mit Ausnahme eines bisweilen sich findenden Makroglobulins (GOODMAN und Mitarbeiter) bis heute kein weiterer, gegen DNS-Nukleoprotein gerichteter Antikörper mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte.

Es besteht somit im Prinzip eine enge Beziehung zwischen dem LE-Phänomen und dem LE-Latex-Test. Daraus ergibt sich zwangsläufig, daß, wenn man gleiche Empfindlichkeit voraussetzt, die Spezifität beider Reaktionen ungefähr übereinstimmen muß. Die mit Histon als Bestandteil des Nukleoproteinmoleküls reagierenden Antikörper sind selten und uncharakteristisch. Sie können deshalb vernachlässigt werden.
Den gegen DNS gerichteten Faktoren hingegen kommt eventuell einige diagnostische Bedeutung zu. Auf ihr Vorhandensein gründet sich der DNS-Bentonit-Flokkulationstest, weshalb man annehmen kann, daß sie auch einen gewissen Einfluß auf die Latex-Agglutination haben. Die Spezifität der Reaktion wird hierdurch kaum beeinträchtigt werden, da diese Antikörper mit Ausnahme der primär chronischen Polyarthritis (GSELL und MIESCHER) nur beim Erythematodes disseminatus nachgewiesen werden konnten (SELIGMANN). Eine solche Mitreaktion könnte sich theoretisch allerdings in einer Steigerung der Empfindlichkeit des LE-Latex-Testes auswirken.

Die in Wirklichkeit mit dem LE-Schnelltest von uns erzielten Ergebnisse entsprechen jedoch nicht diesen Erwartungen. Unter 15 Patienten, die an einem Erythematodes disseminatus erkrankt sind und bei denen sich mit der von uns für optimal erachteten Methode nach MARMONT ein positiver LE-Zellbefund hatte erheben lassen, zeigten nur zwei einen positiven Reaktionsausfall mit dem LE-Latex-Test (Abb. 8). Die Patienten der Gruppe b sowie die unter c angeführten Kontrollpersonen waren alle negativ. Es erhebt sich nun die Frage, wie diese exorbitante Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des Zelltestes und denen des Latex-Testes zustande kommt, wo doch, wie gezeigt, beide Reaktionen in enger Beziehung zum Vorhandensein des LE-Faktors stehen.

Werfen wir einen Blick auf die quantitativen Verhältnisse, so fällt auf, daß bei den beiden Patienten mit positivem LE-Latex-Test die meisten LE-Zellen nachgewiesen werden

konnten. Es handelt sich jeweils um Werte von mehr als 100 pro mille. Da nach den Studien von HIJMANS, SCHUIT und HASERICK eine direkte Beziehung besteht zwischen der absoluten Menge des LE-Faktors im Serum und der LE-Zellausbeute, stellen wir fest, daß die beiden Latex-positiven Patienten 2 und 14 eine höhere Konzentration des LE-Faktors in ihrem Serum enthalten haben als alle übrigen Patienten. Der LE-Latex-Test ist also eine Funktion der absoluten Konzentration des LE-Faktors im Patientenserum. Hieraus ergeben sich wichtige Konsequenzen für die Beurteilung des LE-Schnelltestes.

Leider ist es uns nicht möglich, auf experimenteller Basis eine endgültige Aussage über die Spezifität des LE-Testes zu treffen. Es fehlen hierzu jene seltenen Fälle mit falsch positivem LE-Zellbefund. Aus der Erkenntnis jedoch, daß der LE-Latex-Test nur bei sehr hohen Konzentrationen des LE-Faktors im Serum einen positiven Reaktionsausfall liefert, kann mit großer Wahrscheinlichkeit deduziert werden, daß in all jenen Grenzfällen, sei es beim Hydralazin-Syndrom, bei Hepatitiden oder bei der primär chronischen Polyarthritis, in denen sich LE-Zellen stets nur vereinzelt haben nachweisen lassen und die antinukleären Aktivitäten also nur in geringer Konzentration enthalten haben, mit einem positivem LE-Latex-Test nicht zu rechnen ist. Ein positiver Reaktionsausfall ist demzufolge aber auch in all jenen Fällen von echtem Erythematodes disseminatus nicht zu erwarten, in denen bei nur schwacher LE-Aktivität die Antikörperkonzentration im Serum den erforderlichen Grenzwert nicht erreicht. Die markante Steigerung der Spezifität des LE-Latex-Tests für den Erythematodes disseminatus ist also nicht die erwünschte Folge eines Fortschritts in der Methodik, sondern sie ist bedingt durch einen starken Verlust an Empfindlichkeit. Dieses Defizit an Sensibilität beruht wohl auf dem Wesen der Agglutinationsreaktion selbst. Wir erinnern in diesem Zusammenhang an den im Wirkungsmechanismus eng verwandten Bentonit-Flokkulations-Test, der ebenfalls als wenig empfindlich gilt.

Der LE-Latex-Test ist in seiner Empfindlichkeit einem LE-Zelltest geringer Leistungsfähigkeit gleichzusetzen, wie z. B. dem Ring-Test nach SNAPPER und NATHAN in unserem Fall (cf. Abb. 10).
Nach unseren Untersuchungen besitzt der LE-Latex-Test 25 % der Empfindlichkeit der Clotting-Methode. Gemessen an der Schüttelmethode nach MARMONT ergeben sich nur 13 %.

Anhand der statistischen Auswertung eines Vergleichs zwischen der MARMONT'schen Schüttelmethode und dem LE-Latex-Test konnte der Zufall ausgeschlossen und mit hoher Signifikanz ein Unterschied wesentlicher Natur zwischen beiden Verfahren ermittelt werden.
Die mit dem LE-Latex-Test erzielten Ergebnisse sind somit höchst unbefriedigend. Die diagnostische Verwertbarkeit des Tests in der Praxis muß bezweifelt werden.
Es bleibt nun noch zu klären, ob eine Beziehung besteht zwischen dem Reaktionsausfall des LE-Latex-Tests und dem Krankheitszustand bzw. der in den meisten Fällen angewandten Corticosteroidtherapie.
Hierzu überprüfen wir die bei den Patienten 2 und 14 im einzelnen vorliegenden Verhältnisse (cf. Abb. 12).
Patient 2 befand sich in einem akuten Krankheitszustand und hatte zum Zeitpunkt des Tests noch keine Steroid-Hormone bekommen. LE-Zellen ließen sich in großer Zahl nachweisen, der LE-Latex-Test war positiv. Patient 14 befand sich bei der Untersuchung in einer Remissionsphase. Er nahm regelmäßig 6-Methylprednisolonacetat ein. Auch bei ihm war ein massiver LE-Zellbefund zu erheben. Der LE-Latex-Test fiel ebenfalls positiv aus. Aus der Gegenüberstellung dieser beiden Fälle läßt sich kein kausaler Zusammenhang ableiten zwischen dem Ergebnis des LE-Schnelltests und dem Krankheitszustand bzw. der Corticosteroid-Medikation. Es imponiert lediglich die beiden Patienten eigene hohe Konzentration des LE-Faktors im Serum. Gewiß finden sich in akuten Krankheitszuständen häufig mehr LE-Zellen als in Remissionsphasen. Ebenso wird bei einer unter Corticoste-

roiden eintretenden Besserung des Krankheitsbildes oft auch eine Verminderung der LE-Zellausbeute registriert. Diese Feststellungen dürfen jedoch, wie den sich zum Teil widersprechenden Meinungen im Schrifttum und auch unseren eigenen Ergebnissen (cf. Abb. 8 und 12) zu entnehmen ist, nicht verallgemeinert und zur Regel erhoben werden. Ist doch noch viel zu wenig bekannt über die Entstehung dieser Autoantikörper, als daß man schon bestimmte Faktoren für die Steuerung des Geschehens verantwortlich machen könnte.

Nach dem Abschluß unserer Testreihe sind wir im amerikanischen Schrifttum auf eine Arbeit von DUBOIS, DREXLER und ARTERBERRY gestoßen, die ebenfalls die Beurteilung des LE-Latex-Tests unter Zuhilfenahme eines LE-Zelltestverfahrens zum Thema hatte. Von 59 Patienten, die an einem Erythematodes disseminatus erkrankt waren und die mit der von den Autoren modifizierten Methode nach ZINKHAM und CONLEY einen positiven Zelltest ergeben hatten, zeigten nur 18 einen positiven LE-Latex-Test. Das sind knapp 31 %. Es handelt sich bei diesen positiven Fällen ausschließlich um solche mit stark positiven LE-Zellpräparaten. Diese Angaben bestätigen im wesentlichen unsere eigenen Ergebnisse. Allerdings liegen die von den amerikanischen Forschern mit dem LE-Test erhobenen positiven Befunde prozentual höher als in unseren eigenen Untersuchungen. Wir möchten hierfür zweierlei verantwortlich machen:

1. Dem von DUBOIS und Mitarbeitern angewandten LE-Zelltest dürfte kaum die hohe Empfindlichkeit zukommen, die wir für die HARMONT'sche Methode haben ermitteln können. Dadurch werden schon primär bei der Auswahl der Fälle aufgrund des LE-Zell-Nachweises all jene Patienten von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen, die infolge geringer LE-Aktivität von diesem Zelltest nicht erfaßt werden konnten, die aber mit Sicherheit ei-

nen negativen LE-Latex-Test ergeben hätten.

2. Wie aus der quantitativen Analyse der LE-Zellbefunde leicht zu ersehen ist, befanden sich in dem von den zitierten Autoren untersuchten Krankengut wesentlich mehr Patienten mit hoher LE-Zellaktivität, als dies bei uns der Fall war. Es ist evident, daß solche Differenzen in der Zusammensetzung des Patientengutes das Untersuchungsergebnis wesentlich beeinflussen müssen. Ob die amerikanischen Forscher vor der Durchführung des Tests eine gewisse Selektion unter den für die Untersuchung bestimmten Patienten getroffen haben, ist nicht ersichtlich.

Wir sind jedenfalls der Ansicht, daß unser Krankengut einen repräsentativen Querschnitt der in den hiesigen Kliniken bezüglich des Erythematodes disseminatus vorliegenden Verhältnisse darstellt, und daß somit der für die Empfindlichkeit des LE-Latex-Tests ermittelte Wert von 13,3 % von praktischer Bedeutung ist.
Zu den beiden ebenfalls von DUBOIS und Mitarbeitern berichteten Fällen primär chronischer Polyarthritis mit positivem LE-Latex-Test können wir keine Stellung nehmen, da leider klinische Daten sowie Angaben über die LE-Zellaktivität fehlen. Vielleicht handelte es sich um oligosymptomatische Fälle von disseminiertem Erythematodes unter dem Bilde einer primär chronischen Polyarthritis (VORLÄNDER): Selbst ein echter Erythematodes disseminatus kann jahrelang unter dem vorherrschenden Bild einer primär chronischen Polyarthritis verlaufen, ehe sich in der Folgezeit erste Hautveränderungen oder die Symptome einer visceralen Beteiligung ausprägen.
Wenn wir unsere Erfahrungen mit dem LE-Latex-Test in eine prägnante Formel zusammenfassen, so lautet diese:

Steigerung der Spezifität auf Kosten der Empfindlichkeit. Mit anderen Worten; ein positiver LE-Latex-Test beweist einen Erythematodes disseminatus, eine negative Reaktion schließt die Erkrankung nicht aus.
Damit gliedert sich auch der LE-Latex-Test in die lange Reihe der bisher entwickelten Seroreaktionen ein, für die sich ohne Ausnahme die gleiche Zwangssituation ergibt: entweder sie sind zu empfindlich um spezifisch oder zu spezifisch um empfindlich genug zu sein. Uneingeschränkte Spezifität und ebensolche Empfindlichkeit wird sich mit diesen und ähnlichen Verfahren kaum erreichen lassen, da schon die Voraussetzungen, von denen sie ausgehen, in Widerspruch zum angestrebten Ergebnis stehen. Basieren doch alle diese serologischen Teste auf dem Nachweis antinuklearer Antikörper, einer Gruppe von Faktoren also, denen, wie sich in den letzten Jahren immer mehr gezeigt hat, eine absolute Spezifität für den Erythematodes disseminatus nicht zukommt.
Diese so sich abzeichnende Stagnation des diagnostischen Fortschritts kann nur durch völlig neuartige Methoden überwunden werden. Es ergeben sich im Augenblick allerdings noch keine Anhaltspunkte, worauf sich eine solche Entwicklung aufbauen ließe. Solange Ätiologie und Pathogenese des Erythematodes disseminatus noch im Dunkeln liegen, wird wohl auch dieses Problem seiner Lösung harren müssen.

6. Zusammenfassung

An Hand klinischer, morphologischer und serologischer Kriterien wird ein Beitrag zur Diagnostik des Erythematodes disseminatus geleistet.

Die klinische Übersicht veranschaulicht die bisweilen sich ergebende Unmöglichkeit, eine zweifelsfreie Diagnose allein auf Grund der dargebotenen Krankheitssymptome zu stellen. Als diagnostische Hilfe bietet sich das LE-Phänomen an. Es gilt als die terminale cytomorphologische Manifestation eines immunologischen Prozesses (MARMONT, zitiert nach VORLÄNDER). Drei Komponenten sind für sein Zustandekommen erforderlich:

1. Der LE-Faktor
2. Kerne geschädigter oder untergegangener weißer Blutzellen
3. vitale Phagocyten

Der Nachweis - es handelt sich um ein in vitro Geschehen - wird mit einer Vielzahl sogenannter direkter und indirekter Zelltestverfahren gefahrt. Das LE-Phänomen besitzt keine absolute Spezifität für den Erythematodes disseminatus.
Bei der Erforschung der serologischen Grundlagen erwies sich der LE-Faktor als Repräsentant einer Gruppe gegen Leukocytenkerne bzw. deren Bestandteile gerichteter Autoantikörper.
Entstehung und pathogenetische Bedeutung derselben sind noch weitgehend ungeklärt. Dennoch hat man versucht, den Nachweis dieser Faktoren der Diagnostik des Erythematodes disseminatus dienstbar zu machen. Neben standardimmunologischen Techniken wurden völlig neue Verfahren angewandt. Ein Vertreter der letzteren ist der LE-Latex-Test,

ein einfacher Serotest zum Nachweis antinuklearer Antikörper in Gestalt einer spezifischen Agglutinationsreaktion, die durch Polystyren-Latexpartikel makroskopisch sichtbar gemacht wird.
Zur Beurteilung seiner Leistungsfähigkeit haben wir den LE-Schnelltest mit drei in der Literatur als empfindlich geltenden LE-Zelltestverfahren verglichen.
Bei der Auswertung der an 15 LE-positiven Patienten erhobenen Zellbefunde erweist sich die LARMONT'sche Schüttelmethode dem CIOLTING- sowie auch dem Ring-Test als absolut überlegen. Ein falsch positives Ergebnis findet sich weder in 16 Fällen Erythematodes-ähnlicher Erkrankungen noch bei 20 Kontrollpersonen.
Die Schüttelmethode nach LARMONT erscheint als das zur Zeit am besten geeignete Verfahren zum Nachweis von LE-Zellen.

Der ebenfalls in allen 51 Fällen durchgeführte LE-Latex-Test ist nur bei zwei der an einem Erythematodes disseminatus erkrankten Patienten positiv. Es zeigt sich, daß der Reaktionsausfall des LE-Schnelltests abhängig von der Konzentration des LE-Faktors im Patientenserum ist. Die sich hieraus ergebende Steigerung der Spezifität für den Erythematodes disseminatus erfolgte jedoch auf Kosten der Empfindlichkeit des Nachweises.

Bei nur zwei positiven Reaktionen unter 15 Erythematodeskranken (= 13,3 %) kommt dem LE-Latex-Test kaum ein Siebentel der Empfindlichkeit der Schüttelmethode zu. Durch den signifikanten Ausfall des χ^2-Tests konnte ein Unterschied wesentlicher Natur zwischen beiden Verfahren gesichert werden.
In Anbetracht dieses höchst unbefriedigenden Ergebnisses muß die diagnostische Verwertbarkeit des LE-Latex-Tests in der Praxis bezweifelt werden.

Schrifttum

Aisenberg, A.C.: Studies On The Mechanism of The Lupus Erythematosus (L.E.) Phenomenon. J. clin. Invest. 38, 2059 (1959).

Alexander, W.R.M., Duthie, J.J.R.: Reaction of Lupus Erythematosus Serum with Nuclei of Circulating and Non-circulating Cells. Brit. Med. J. 2, 1565-66 (1958).

Armas-Cruz, R. Harnecker, J. Ducach, G. Jalil, J. Gonzalez, F.: Clinical Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. Am. J. Med. 25, 409 (1958).

Asherson, G.L.: Antibodies Against Nuclear And Cytoplasmic Cell Constituents In Systemic Lupus Erythematosus And Other Diseases. Brit. J. Exp. Path. 40, 209 June (1959).

Baggenstoss, A.H.: Visceral Lessions in Disseminated Lupus Erythematosus. Proc. Staff. Meet. Mayo Klin. 27, 431 (1952).

Barnes, S. Moffatt, T.W. Lane, L.W. Weiss, R.S.: Studies on The LE-Phenomenon. Arch. of Dermat. 62, 771 (1950).

Beickert, A. Geidel, H.: Zur Frage der Spezifität des Lupus Erythematosus Phanomens. Ärztl. Wschr. 14, 561-4 (1959).

Beickert, A. Geidel, H.: Lupus Erythematodes Phänomen und andere Autophagocytose Erscheinungen im Blut. Dtsch. Med. Wschr. 85, 1846-56 (1960).

Bencze, G. Cserhati, S. Kovacs, J. Tiboldi, T.: Production of LE-Cells in vivo by Transfusion of Systemic Erythematosus Plasma. Ann. rheum. Dis. 17, 426 (1958).

Bencze, G. Kovacs, J. Csaerhati, S.: Zwei Typen von Lupus Erythematodes-Zellfaktoren, nachgewiesen am induzierten LE-Phänomen. Brit. Med. J. 2, 864 (1959).

Berlyne, G.M. Short, J.A. Vickers, C.F.H.: Placental Transmission of The LE-Factor. Report of two cases. Lancet 273, 15 (1957)

Berman, L. Axelrod, R.A. Goodman, H.L. McClauchery, R.J.: "So Called Lupus Erythematosus Inclusion Phenomenon" of Bone Marrow. Am. J. Clin. Path. 20, 403 (1950).

Bozicevich, J. Nasou, J.P. Kayhoe, D.E.: Desoxyribonucleic Acid (DN A)- Bentonite Flocculation Test for Lupus Erythematosus. Proc. Sec. Exper. Biol. et. Med. 103, 636-40 (1960).

Böttiger, L.E.: Critical Evaluation of The Precipitation Test For Systemic Lupus Erythematosus. J. Lab. a. Clin. Med. 52, 909-11 (1958).

Boyd, A. Stoddard, F.J. Pierce, D.F.: Lupus Erythematosus Simulating Toxemia of Pregnancy Amer. J. Obstetr. Gynec. 74, 1062-65 (1957).

Brichta, G. Egghart, F. Wiedermann, G.: Das Lupus-Erythematodes-Phänomen und die Möglichkeiten seines Nachweises. Wien. Ztschr. inn. Med. 11, 476-84 (1957).

Burkard, P.: Vergleich morphologischer und serologischer Kriterien bei der Diagnostik des visc. Erythematodes. Blut 5, 209-20 (1959).

Cepellini, R. Polli, E. Celeda, F.: A DNA-Reacting Factor in Serum of a Patient with Lupus Erythematosus Diffusus. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 96, 572-4 (1957).
Chomet, B. Kirshen, M.M.: The Finding of LE-Cells in Smears of Untreated Freshly Drawn Peripheral Blood. Blood 8, 1107 (1953).
Christian, C.L. Mendez-Bryan, R. Larson, D.L.: Latex Agglutination Test for Disseminated Lupus Erythematosus. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 98, 820-23 (1958).
Cooper, C.D. Felts, W.R. Brown,T. Wichelhausen, R.H.: Determination of Redox Activity of Leucocytes as a Diagnostic Aid in Systemic Lupus Erythematosus. J. Lab. a. Clin. Med. 53, 457 (1959).
Damshek, W.: Systemic Lupus Erythematosus: A Complex Autoimmune Disorder. Ann. Int. Med. 48, 707 (1958).
Deicher, H.R.G., Holman, H.R. Kunkel, H.G.: The Precipitin Reaction Between DNA And A Serum Factor in Systemic Lupus Erythematosus. J. Exp. Med. (N.Y.) 97, 109 (1959).
Deicher, H.R.G.: Zur Differenzierung verschiedener Antikörper gegen Nukleäre und Cytoplasmatische Zellbestandteile beim Lupus Erythematodes Disseminatus, Klin. Wschr. 38, 104-9 (1960).
Den Oudsten, S.H. Van Loghem, P.E. Dorfmeijer,H.: Difference in Behavior of The "Rose" Factor and The LE-Faktor in Regard to Placental Transmission. Vox Sanguinis 3, 192 (1958).
Doormal, A.R.T.J., Schreuder, J.Th.: Über die sog. Erythematodeszelle und deren Vorkommen in der Pleuraflüssigkeit bei einer an Lupus Erythematodes acutus (subacutus) erkrankten Patientin. Dermatologica 101, 167.72 (1950).
Dörner, M. Enderlin, M. Spiegelberger, H. Miescher, P.: Klinik und Serologiedes visceralen Lupus Erythematodes. Dtsch. Med. Wschr. 86,378-82 (1961) /86, 431-9 (1961).
Dubois, E.L.: Systemic Lupus Erythematosus: Recent Advances in its Diagnosis and Treatment. Ann. Int. Med. 45, 163 (1956).
Dubois, E.L. Drexler, E. Arterberry, J.D.: A Latex Nucleoprotein Test for Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. A comparative Evaluation. J.A.M.A. 177, 141-3 (1961).
Dubois, E.L. Katz, J.Y.: An Attempt to Produee Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis by Crude DNS and Joint Antigens. Arthritis and Rheum. 3, 403-8 (1960).
Dubois, E.L. Freeman, V.: A comparative Evalation of the Sensitivity of the LE-Cell Test Performed Simultaneously by Different Methods. Blood 12, 657-70 (1957).
Eppes, W. Ludovic, E.: Demonstrating of The LE-Cell Without Use of Anticoagulants. Blood 6, 466 (1951).
Fallet, G.H.: Recherches sur l'identification du facteur LE. Helvet. med. acta 25, 444-47 (1958).
Fallet, G.H. Lospalluto, J. Ziff. M.: Chromatocrafic and Electrophoretic Studies of The LE-Factor. Arthritis and Rheum. 1, 419-34 (1959).
Fallet, G.H.: Sérologie du lupus érythémateux disséminé. Schwz. Med. Wschr. 90, 73-80 (1960).
Finch, S.C. Ross, J.F. Ebaugh, F.G.: Immunolgic Mechanisms of Leucocyte Abnormalities. J. Lab. a. Clin. Med. 42, 555-569 (1953).
Formijne, P.Soeren, F.: Negative LE-Phenomenon in true -

Systemic Lupus Erythematodus. Lancet 1206-07 (1958).
Friou, G.H.: The Significance of The Lupus Gbbulin Nucleoprotein Reaction. Ann. Int. Med. 49, 866 (1958).
Friou, G.H.: Identification of The Nuclear Component of The Interaction of Lupus Erythematosus Globulin and Nuclei, J. Immunol. 80, 476 (1958).
Friscay v. Telbisz, M.: Die pulmonale Form des Lupus erythematodes disseminatus acutus. Schwz. med. Wschr. 11, 269 (1956).
Geyer, G. Wewalka, F.: Mangelnde Spezifität der für Lupus erythematodes angegebenen Para-Toluolsulfonsäure-Flockungsprobe. Wien Ztschr. inn. Med. 40, 184 (1959).
Gonyea, L.M. Kallsen, R.A. Marlow, A.A.: The occurence of The LE-Cell in clotted Blood, J. Invest. Dermat. 15, 11-12 (1950).
Goodman, H.C. Separation of Factors in Lupus Erythematosus Serum Reacting with Components of Cell Nuclei. Lancet 382-83 (1959).
Goodman, H.C. Deutsch, A.: A Cytochemical Study of The LE-Bodies of Systemic Lupus Erythematosus. J.Exp. Med. (N.Y.) 106, 575 (1957).
Grimmer, H.: Beitrag zur Morphologie der LE-Zelle. Ztschr. Haut- u. Geschl.krkh. 24, 62-76 (1958).
Grimmer, H.: Zur Frage der Spezifität der LE-Zelle vom Standpunkt des Dermatologen. Arch. Klin. Exp. Derm. 211, 315-5 (1960).
Gsell, O. Miescher, P.: Die Beziehung zwischen prim. chron. Polyarthritis und dem visceralen Erythematodes auf Grund serologischer Reaktionen. Helvet. med, acta 25, 437-43 (1958).
Hall, P.A. Bardawil, W.A. Bayles, T.B. Mednis, A.D. Galins, D.: The Relations Between The Antinuclear Rheumatoid And LE-Cell Factor In Systemic Rheumatic Diseases. New Engl. J. Med. 263, 769-75 (1960).
Hargraves, M.M.: The LE-Cell Phenomenon, Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 27, 419 (1952).
Hargraves, M.M. Richmond, H. Morton, R.: Presentation of Two Bone Marrow Elements, The Tart Cell and LE-Cell. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 23, 23-25 (1948).
Hargraves, M.M.: Production in vitro of LE-Cell Phenomenon. Use of normal Bone Marrow Elements and Blood Plasma From Patients with acute Disseminated Lupus Erythematosus. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 24, 234-37 (1949).
Haserick, J.R. Lewis, L.A.: Blood Factor in Acute Disseminated Lupus Erythematosus.I. Determination of Gamma Globulin As Specific Plasma Fraction. Amer. J.Med. Sci. 219, 660 (1950).
Haserick, J.R. Lewis, L.A.: Blood Factor in Acute Disseminated Lupus Erythematosus. II. Induction of Specific Antibodies Against LE-Factor. Blood 5, 718 (1950).
Haserick, J.R.: Six Jears' Survival in Severe Systemic Lupus Erythematosus. A.M.A. Arch. of Dermat. 75, 706-14 (1957).
Haserick, J.R. Bortz,D.W.: Normal Bone Marrow Inclusion Phenomenon induced By Lupus Erythematosus Plasma. J. Invest. Dermat. 13, 47-49 (1949).

Harvey, A.M. Shulman, L.E. Tumulty, Ph.A. Conley, C.L. Schoenrich, E.H. Systemic Lupus Erythematosus. Review of Literature and Clinical Analysis of 138 Cases. Medicine 33, 291 (1954).
Hegglin, R.: Lupus erythematosus visceralis. Verh. Ges. inn. Med. 65, 91-101 (1959).
Heller, P. Zimmermann, J.: Nucleophagocytosis. Arch. Int. Med. 97, 403-08 (1955).
Henning, N.: Nachweis der LE-Zelle. Klin. Laboraturiumsdiagnostik 2. 1960 München/Berlin.
Holborow, E.J. Weir, D.M.: Histone: An Essential Component For The Lupus Erythematosus Antinuclear Reaction. Lancet 1 (7077) 808-09 (1959).
Hijmans, W. Kievits, J.H. Schuit, H.R.E.: The Diagnostic Significance of a Positive LE-Phenomenon. Acta med. scand. 161, 341-45 (1958).
Hijmans, W. Schuit, H.R.E.: Studies on The LE-Cell-Phenomenon. Vox sanguinis 3, 184.92 (1958).
Hijmans, W. Schuit, H.R.E.: Studies on The LE-Cell Phenomenon. Complement Fixation With Nuclear Substances And The LE-Factor. Vox sanguinis 4, 376-84 (1959).
Holley, H.L.: Drug Therapy and The Etiology of Systemic Lupus Erythematosus. Ann. Int. Med. 55, 1036-39 (1961).
Homan, H.R.: Systemic Lupus Erythematosus. A. Review of Certain Recent Development In The Study of This Disease. Pediat. 56, 1095-119 (1960).
Homan, H.R.: Systemic Lupus Erythematosus. Disease of An Unusual Immunologic Reaponsiveness? Am. J. Med. 27, 525-8 (1959).
Holman, H.R. Deicher, H.: The Reaction of The Lupus Erythematosus Factor With Desoxyribonucleoprotein of The Cell Nucleus. J. Clin. Invest. 38, 2059-72 (1959).
Holman, H.R. Kunkel, H.G.: Affinity Between The Lupus Erythematosus Serum Factor And Cell Nuclei and Nucleoprotein. Science 126, 162 (1957),
Inderbitzin, Th.: Zum Problem der Deutung des LE-Phänomens. Acta hämat. (Basel) 12, 268 (1954).
Inderbitzin, Th. Hunziker, M.: Zur Frage der Spezifität des LE-Phanomens. Gleichzeitig ein Beitrag zur Symptomatologie des Libman-Sakschen Syndroms. Dermatologica 113, 375 (1956).
Jokinen, E.J. Mäkitalo, R.: On The Serologie of The LE-Factor. Acta. rheum. Scand. 5, 29-33 (1959).
Jokinen, E.J. Mäkitalo, R.: The Occurence of The LE-Serum Factor in Patients With Passive Hemagglutination Technique. Acta Rheum. scand. 6, 31-37 (1960).
Jokinen, E.J. Mäkitalo, R.: The Spezifity of Passive Hemagglutination And Complement Fixation Techniques in Diagnosing Systemic Lupus Erythematosus. Acta. Rheum. Scand. 6, 297-302 (1960).
Jones, K.K. Thompson, H.E.: Evaluation of a Simple Precipitation Test for Systemic Lupus Erythematosus. J.A.M.A. 166, 1424 (1958).
Kayhoe, D.E. Nasou, J.P. Bozicevich, J.: Clinical Evaluation of The DNA Bentonite Flocculation Test For Systemic Lupus Erythematosus. New. Engl. J.Med. 263, 5-10 (1960).

Klein, F. Hijmans, W. Schuit, H.R.E. Studies On The LE-Cell Phenomenon Absorbtion of The LE-Factor. Vox sanguinis 4, 367-75 (1959).
Klemperer, P.: The Concept of Collagen Diseases. Am J. Path. 26, 505 (1950).
Klemperer, P. Gueft, B. Lee, S.L. Leuchtenberger, C. Pollister R.W.: Cytochemical Changes of Acute Lupus Erythematosus. Arch. of Path. 49, 503 (1950).
Krug, K.: Untersuchungen zur Morphologie und Spezifität der LE-Zellen. Ztschr. Ges. inn. Med. 15, 539-45(1960).
Kurnick, N.B.: The Pseudo LE-Phenomenon With Report of a Case. Blood 12 (4), 382 (1957).
Lange, K. Wassermann, E. Slobody, L.B.: The Significance of Serum Complement Levels For The Diagnosis And Prognosis of Acute and Subacute Glomerulonephritis and Lupus Erythematosus Disseminatus. Ann. Int. Med. 53, 636-46 (1960).
Lee, S.L.: A Simple Test For LE-Cells. Am. J. Clin. Path. 21, 492-96 (1951).
Lee, S.L. Michael, S.R. Vural.J.L.: The LE-Cell: Clinical And Chemical Studies. Am. J. Med. 10, 446-51 (1951).
Lee, S.L. Schwarz, L.L. Pariser, S.: Blood Coagnulation And The LE-Cell Phenomenon. Blood 9, 965-70 (1954).
Lee, S.L.: The LE-Cell. Am. J. Med. 4, 446-51 (1951).
Lempert, H. Berlyne, G.M.: Improved LE-Cell Test Using Finger Blood. Brit. Med. J. (5026) 1041 (1957).
Lindquist, T.: Lupus Erythematosus After Administration of Mesantoin. Acta. Med. Saand. 158, fasc. 2 (1957).
Lorraine, M. Gonyea, M.S.: The Occurence of The LE-Cell Phenomenon. Am. J. Med. Technol. 25, 109-119 (1959).
Magath, T.B. Winkle, V.: Technic For Demonstrating LE-Cells in Blood. Am. J. Clin. Path. 22, 586 (1952).
Marmont, A.: Beobachtungen über das sog. LE-Phänomen. Schwz. med. Wschr.82, 1111 (1952).
Marmont, A. Piuma, M.A. Capponi, G.: Eine einfache empfindliche und sichere Methode zur Auslösung des LE-Phänomens durch mechanische Schädigung der Leukozyten des Substrates mit besonderer Berücksichtigung der Befunde bei LE und P.C.P. Schwz. med. Wschr. 87, 1253 (1957).
Mathis, H.B.: A Simple Office Procedure For Demonstrating Lupus Erythematosus Cells in Peripheral Blood. Blood 6, 470 (1951).
Mäkitalo, R. Jokinen, E.J.: Affinity of LE-Factor for Several Commercial Desoxyribonucleic Acid Preparations. Ann. Med. Exp. Fenn. 36; 309-14 (1958).
Miescher, P.: Zur Serologie des LE-Phänomens. Hautarzt 11, 502-05 (1957).
Miescher, P. Delacrétaz, J.: Démonstration d'un phénomène "LE" positif dans deux cas d'hypersnesibilité.médicamenteuse. Schwz. med. Wschr. 356 (1953).
Miescher, P. Strässle, R.: New Serological Methods For Detection of LE-Factor. Vox sanguinis 2, 283 (1954).
Miescher, P. Vorländer, K.O.: Der Viscerale Erythematodes. Immunpathologie in Klinik und Forschung 1961 (Stuttgart).
Miller, R. Horgan, J.T.: Lupus Erythematosus Cells in Scleroderma. US Armed Forces Med. J. 11, 140-51 (1960).

Moffatt, T.W. Barnes, S.S. Weiss, R.S.: The Induction of LE-Cells in Normal Peripheral Blood, J. Invest. Dermat. 14, 153 (1950).
Moeschlin,S.: Die Auto-Immunerkrankungen. Acta haemat. 18, 13-32 (1957).
Moyer, J.B. Fisher, G.S.: Experimental Production of LE-Cells. Am. J. Clin. Path. 20, 1011 (1950).
Montgomery, H. McCreight W.G.: "Disseminated Lupus Erythematosus". Arch. of Dermat. 60, 356 (1949).
Muschel, L.: Systemic Lupus Erythematosus And Normal Antibodies. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 106, 622-5 (1961).
Purriel, P. Peroni, R. Puig, P.G. Muras, O.: La Réaction de Widal dans le Lupus Erythémateux Disséminé. Sem. Hop. Paris 35,(2)(1959).
Ogryzlo, M.A. Smythe, H.A. Systemic Lupus Erythematosus And Syndroms Possibly Related. Pediatrics 19, 1109-1123 (1957).
Reploh, H. Otte, H.J.: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie und Infektionskrankheiten. (1961). Stuttgart.
Robbins, W.C. Holman, H.R. Deicher, H. Kunkel, H.G.: Complement Fixation With Cell Nuclei And DNA ins Lupus Erythematosus. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 96, 575 (1957)
Rost, G.H.: Zur Pathogenese und Terminologie des des Erythematodes. Muench. med. Wschr. 27, 1021-1023 (1958).
Ruppli, H. Vossen, R.: Nebenwirkungen der Hydantoinkörpertherapie unter dem Bild eines visceralen Lupus Erythematodes. Schwz. med. Wschr. 51, 1555 (1957).
Scalettar, R. Marcus. D.M. Simonton, L.A. Muschel L.H.: The Nucleoprotein Complement Fixation Test in The Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. New Engl. J. Med. 263, 226-30 (1960).
Scheiffarth, F. Frenger, W. Schricker, Th.: Hämytologische Untersuchungen bei arzneimittelallergischen Reaktionen. "Folia haematologica Folge" 1,2, 208-18 (1957).
Scott, A. Rees, E.G.: The Relationship of Systemic Lupus Erythematosus and Discoid Lupus Erythematosus. A.M.A. Arch. Dermat. 79, 422-35 (1959).
Seligmann, M.: Valeur et Signification des Anticorps Antinucléaires pour le Diagnostic du L.E. et la Conception Générale de la Maladie Lupique. Sem. Hop. Paris 1, 60 (1962).
Seligman, M.: Données Récentes Sur Le Phénomène L.E. Et Sur Les Anticorps Du Lupus Erythémateux Disséminé. Presse Med. 38, 1643-1646 (1961).
Siegenthaler, W. Hegglin, R.: Der viscerale Lupus Erythematodes. Erg. inn. Med. 7, 373 (1956).
Siguier, F. Betourne, U. De La Tour, J.B.: Le Lupus Erathemateux Hydralazinique. Sem Hop. Paris 34, 773-734 (1958).
Siguier, F. Betourne, U. De La Tour, J.B.: La Cellule de Hargraves Est-Elle Réellement Spécifique Du Lupus Erythémateux Aigu Disséminé. Sem. Hop. Paris 34, 768-773 (1958).
Singer, J.M. Platz, M.: The Latex-Fixation-Test for Rheumatoid Arthritis Using Patients' Own Gamma Globulin. Arthritis and Rheum. 1, 142 (1958).

Snapper, J. Nathan, D.J.: The Mechanic of The "LE-" Cell Phenomenon. Studied With A. Simplified Test. Blood 1o, 718 (1955).
Spiegelberg, H.: Experimenteller Beitrag zur Charakterisierung des LE-Factors. Acta Haemat. 24, 33o-41 (196o).
Sundberg, R.D. Lick, N.: LE-Cells In The Blood In Acute Disseminated Lupus Erythematosus. J. Invest. Dermat. 12, 83-84 (1949).
Svanborg, A. Sovell, L.: Incidence of Disseminated Lupus Erythematosus. J.A.M.A. 165, 1126 (1957(.
Sylvester, R.L. Sluka, G.J. Kanabrock, E.L. Rubnitz, M.E.: Observations On The Precipitation Test For Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. Am J. Clin. Path. 32, 45-47 (1959).
Vachtenheim, J. Smid, V.: Diffuse Sklerodermie und LE-Zellen. Muench. med. Wschr. 1o3, 1474-6 (1961).
Vilanova, X. Dulanto, F.A.: Lupus Erythematodes-Zellen. Ihre Bedeutung in der Diagnose und Prognose des LE disseminatus acutes. Versuch einer pathologischen Deutung. Hautarzt 2, 294, (1951).
Vorlander, K.O.: Immunpathologie rheumatischer Erkrankungen III. Beziehungen zum Lupus Erythematodes und anderen "Kollagenosen". Verh. Ges. inn. Med. 65, 69-91 (1959).
Vorländer, K.O. Nüssgen, H.: Die Gefäßveränderungen beim visc. Erythematodes und ihre immunbiologische Grundlage. Z. Immunforsch. 114, 353 (1957).
Walsh, J.R. Zimmermann, H.J.: The Demonstration of The LE-Phenomenon in Patients With Penicillin Hypersensitivity. Blood 8, 65 (1953).
Weiss, R.S. Swift, S.H.: The Significance Of A Positive LE-Phenomenon. Arch. of Dermat. 72, 1o3 (1955).
Weisberger, A.S. Meacham. G.C. Heinle, R.: Simple Method For Demonstrating The LE-Phenomenon In Peripheral Blood. J. Labor. a. Clin. Med. 39, 48o (1952).
Willkens, R.F. Drechsler, M. Larson, D.L.: Partial Purification and Properties of Lupus Erythematosus Cell Promoting Factor. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 98, 82o-23 (1958).
Wilkinson, M. Rees, E.G.: An Evaluation Of a new Diagnostic Test For Systemic Lupus Erythematosus. J. Clin. Path. 11, 321 (1958).
Zimmer, F.E. Hargraves, M.: The Effect of Blood Coagulation On LE Cell Formation, Proc. Staff. Meat. Mayo Clin. 27, 424 (1952).
Zinkham, W.H. Conley, C.L.: Some Factors Influencing The Formation of LE-Cells. A Method for Enhacing LE-Cell Production. Bull. John. Hop. Hosp. 98, 1o2 (1956).

An dieser Stelle darf ich nun endlich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans Freiherr von Kreß und Frau Priv.Doz. Dr. med. Meta Alexander meinen aufrichtigen Dank sagen für die Überlassung des Themas sowie für die wertvollen Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Hans Wolfgang Spier für die Unterstützung, die er meinen Untersuchungen in seiner Klinik zuteil werden ließ.

Ferner gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Klaus Halter, Herrn Prof. Dr. med. Gotthard Schettler und Herrn Prof. Dr. med. Heinrich Teller für die mir zur Verfügung gestellten Patienten.

Fräulein Maria Schultze bin ich für ihre technische Hilfe sehr verpflichtet.

Mein Lebenslauf.

Am 1. März 1940 wurde ich in Hörden im Murgtal geboren als Sohn des Transportunternehmers Wilhelm Rothenberger und dessen Ehefrau Wilhelmine, geborene Schwan. Ich bin römisch-katholisch und besitze die deutsche Staatsangehörigkeit.

Bis zu meinem neunten Lebensjahr besuchte ich die Volksschule in meinem Geburts-und Heimatort und trat dann in das Progymnasium zu Gernsbach im Murgtal ein. Nachdem ich dort die mittlere Reife erlangt hatte, wechselte ich über in das Ludwig-Wilhelm-Gymnasium in Rastatt, wo ich 1959 im Februar die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester des gleichen Jahres begann ich an der Universität in Freiburg/Br. mein Medizinstudium. Ende des zweiten Semesters absolvierte ich das Vorphysikum und nach drei weiteren Semestern das Physikum. Ich blieb zunächst noch in Freiburg und ging dann im Sommer 1962 für ein Jahr an die Freie Universität Berlin. Während dieser Zeit habe ich meine Dissertation begonnen. Dann kehrte ich nach Freiburg zurück und bestand dort am 26. Juni 1965 die ärztliche Prüfung. Seit dem 1. August 1965 bin ich nunin der I.Medizinischen Klinik im Westendkrankenhaus als Medizinalassistent tätig.